Relatório de Reanálise 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 2024-26. O *template de relatório de análise crítica para reanálise de uma mesma tecnologia já avaliada* foi elaborado considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos[1], de revisões sistemáticas[2], de avaliações econômicas[3] e de análises de impacto orçamentário[4].

Adicionalmente aos componentes técnico-científicos, o *template* contém: resumo em linguagem acessível, em português, resumo executivo em inglês, resumo executivo em espanhol e 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

Outubro/2026

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO 8
2. ANÁLISE PRÉVIA 8
3. CONTEXTUALIZAÇÃO 9
4. RESUMO EXECUTIVO 11
5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL 25
6. CONDIÇÃO CLÍNICA 26
6.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos 27
6.2. Perfil genético e diagnóstico 28
6.3 Tratamento recomendado 29
7. TECNOLOGIA 30
7.1. Fluxograma da linha de cuidado 30
7.2. Descrição 31
7.3. Ficha técnica 31
8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA 37
8.1. Pergunta estruturada 37
8.2. Critérios de elegibilidade 39
8.3. Busca por evidências 41
8.4. Seleção de estudos e extração de dados 45
8.5. Resultados 52
8.5.1 Características dos estudos incluídos 52
8.5.2 Resultados dos estudos incluídos 57
8.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos 66
8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências 75
8.6 Discussão e conclusões 79
8.7 Elementos pós-texto 86
9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA 86
9.1 Métodos 87
9.2 Resultados 93
9.3 Discussão e conclusões 97
9.4 Elementos pós-texto 99
10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 101
10.1 Métodos 101
10.2 Resultados 106
10.3 Discussão e conclusões 113
10.4 Elementos pós-texto 116
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS 117
11.1 Avaliação por outras agências de ATS 117
11.2 Considerações sobre a implementação 119

11.3. Conclusões 119
13. REFERÊNCIAS 122

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).

APÊNDICE

- **Apêndice I.** Avaliação do risco de viés, ferramenta RoB 2.0 da Cochrane.

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 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 (250 palavras)

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 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica

dos estudos incluídos.

Quadro 20. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 28. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 29. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 30. Elementos pós-texto.

Quadro 31. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 32. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 34. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 35. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 36. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 37. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 38. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 39. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 40. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 41. Elementos pós-texto.

Quadro 42. Avaliação de outras agências de ATS.

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 por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a 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 a sua INCORPORAÇÃO no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2026.2.000376	UAT 219	Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

2. ANÁLISE PRÉVIA

A tecnologia em questão já foi avaliada previamente em 21/08/2025, através da UAT nº 148[5], a qual teve recomendação final (RF) desfavorável. Conforme relatório de avaliação crítica disponível no website da ANS, a motivação para a recomendação foi:

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

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

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

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

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

Para a ressubmissão da proposta, o PROPONENTE se baseou nas seguintes motivações:

"Esta proposta foi aprimorada de acordo com as recomendações do Relatório de Análise Crítica da Agência de Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em submissão anterior, incorporando novas evidências científicas baseadas em estudos de mundo real, e econômicas, atualização dos dados epidemiológicos e informações adicionais para reduzir as incertezas anteriormente apontadas. Adicionalmente, a partir da oportunidade de negociação prevista no processo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da ANS, foi estruturada uma proposta comercial que reforça o compromisso da empresa com a ampliação do acesso à medicina de precisão e com a sustentabilidade da incorporação na saúde suplementar. Dessa forma, a presente atualização reúne evidências clínicas robustas, análises econômicas aprimoradas e uma proposta de negociação que fortalece o valor da tecnologia para o sistema de saúde suplementar."

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_Formulário de Medicamento, página 2]

3. CONTEXTUALIZAÇÃO

A indicação do ivosidenibe descrita em bula[6] é para 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 iniciar o uso de ivosidenibe, a bula recomenda que os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação no gene IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.

Atualmente, o teste genético para mutação IDH1 R132 não possui cobertura obrigatória determinada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Deste modo, o custo do teste genético para identificação dessa alteração foi incluído e considerado na análise de impacto orçamentário que acompanha o presente relatório.

4. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Ivosidenibe (Tibsovo®)	
INDICAÇÃO	
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.	
INTRODUÇÃO	
"O colangiocarcinoma (CCA) é um tipo de câncer ultrarraro do trato gastrointestinal que se origina epitélio do trato biliar. Trata-se de uma doença com sinais e sintomas inespecíficos, portanto a maioria dos casos de CCA é diagnosticado em estágio avançado. Cerca de 40-50% dos CCA terão alguma alteração alvo-específica. Atualmente não existe terapia-alvo para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 e que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha de terapia sistêmica preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Desta forma, os pacientes com a doença e com essa mutação não possuem um tratamento direcionado, estando sujeitos a tratamentos com quimioterapia paliativa." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 9]	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
Proponente	*Pareceristas*
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.	**P (população):** 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.

<table>
<tr><td>I (intervenção): Ivosidenibe 500 mg.

C (comparador): Placebo, nenhum tratamento, ou tecnologias constantes no rol da ANS, incluindo quimioterapias.

O (desfecho):

Primários: SLP, SG, eventos adversos graves. Secundários: Quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral completa.

T (tipo de estudo): Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos que avaliem ivosidenibe em segunda ou posteriores linhas de tratamento.</td><td>I (intervenção): ivosidenibe.

C (comparadores): placebo, nenhum tratamento ou quimioterapia constante na saúde suplementar.

O (desfecho):

Primários:
● Sobrevida global (SG).
● Sobrevida livre de progressão (SLP).
● Eventos adversos graves.

Secundários:
● Taxa de resposta completa.
● Qualidade de vida.
● Quaisquer eventos adversos.

S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e históricas, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Não há alteração em relação ao PICO da UAT 148.</td></tr>
<tr><td colspan="2">EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</td></tr>
<tr><td>Proponente</td><td>Pareceristas</td></tr>
</table>

“O parecer incluiu o ensaio clínico ClarIDHy e um estudo observacional retrospectivo. O ensaio clínico randomizado de fase III avaliou a eficácia e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação no gene IDH1 R132, 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 placebo. Além disso, o ivosidenibe apresentou melhores resultados em termos de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em relação à segurança, o medicamento demonstrou um perfil consistente de tolerabilidade e eventos adversos. Para a interpretação correta dos dados de SG, o efeito do crossover deve ser considerado e será abordado especificamente no item que descreve o estudo ClarIDHy. A SG, ajustada foi de 5,1 meses para o grupo placebo versus 10,3 meses com ivosidenibe. Nessa análise o risco de morte foi 51% menor no grupo intervenção que no grupo placebo (p-valor<0,001). Sendo assim, o ivosidenibe apresentou resultados positivos em SG, sobrevida livre de progressão (SLP), com dados favoráveis de QVRS e um bom perfil de segurança. O estudo observacional retrospectivo avaliou a efetividade e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou	Os PARECERISTAS realizaram uma revisão sistemática da literatura e foi localizado um ensaio clínico randomizado, o ClarIDHy[9], que comparou o ivosidenibe ao placebo no cenário de pacientes com colangiocarcinoma avançado (irressecável ou metastático) com mutação IDH1 e que já tivessem passado por pelo menos uma linha de tratamento. Os resultados do ClarIDHy[9] indicaram que: ● A estimativa pontual para o desfecho **sobrevida global** foi de uma redução de 21% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 44% a um aumento de 12% do risco (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A mediana de sobrevida global foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe e 7,5 meses no grupo placebo. Na análise ajustada pelo RPSFT, a mediana de sobrevida global foi de 5,1 meses (IC 95%, 3,8-7,6 meses) no grupo placebo, com a estimativa pontual indicando uma redução de 51% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 66% a 30% do risco (HR, 0,49; IC 95%, 0,34-0,70). ● A estimativa pontual para o desfecho de **sobrevida livre de progressão** foi de redução de 67% no risco de progressão, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 46% a 75% (HR

metastático com mutação no gene IDH1 R132, que já haviam recebido pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Além disso, de forma pré-planejada foram incluídos como um braço ativo comparador, advindo de um controle histórico, pacientes que usaram FOLFOX/CAPOX em segunda linha de tratamento. O risco de progressão ou morte no grupo tratado com ivosidenibe foi 64% menor em comparação ao grupo FOLFOX/CAPOX (p valor=0,0005). O resultado da mediana de SG foi de 15,9 meses para o grupo ivosidenibe e 9,0 meses para o grupo FOLFOX/CAPOX, com redução de 53% no risco de morte (p-valor=0,04). Em relação à segurança, o ivosidenibe demonstrou um perfil consistente de tolerabilidade e eventos adversos (EAs) [...].” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 9-10]	0,37; IC 95% 0,25 a 0,54). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe e 1,4 meses no grupo placebo, indicando uma diferença entre os grupos de 1,3 meses. ● A estimativa pontual para a **taxa de resposta objetiva parcial** indicou aumento de 3,47 vezes no risco de resposta parcial no grupo ivosidenibe (RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17). Observou-se resposta parcial em 3/124 pacientes (2,4%) no grupo ivosidenibe e em 0/61 (0%) no grupo placebo. O estudo não relatou resultados quanto à taxa de resposta completa. ● Para o desfecho de **qualidade de vida**, avaliado pela escala **EQ-5D-5L** (na qual pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida), a diferença média entre os grupos foi de 7,40 pontos (IC 95%: 1,01–13,79). Embora a estimativa pontual supere o limiar de 5 pontos considerado como diferença minimamente importante para comparações intergrupos (Bourke, 2024[12]), o intervalo de confiança inclui valores inferiores a esse limiar, o que gera incerteza quanto à magnitude e à relevância clínica do benefício. ● De forma complementar, a **qualidade de vida** foi avaliada por meio das

	escalas **QLQ-C30 e QLQ-BIL21**. Na escala QLQ-C30, o ivosidenibe demonstrou melhora na função, com diferença média de 12,3 pontos (IC 95%: 3,85–20,78), sugerindo um benefício clinicamente relevante, uma vez que pontuações mais altas indicam melhor funcionamento. Entretanto, o intervalo de confiança inclui valores inferiores ao limiar de diferença minimamente importante, estimado entre 5 e 10 pontos (Musoro, 2023[11]), o que gera incerteza quanto à relevância clínica do efeito. Os domínios de dor (+4,1; IC 95%: −8,74 a 17,04) e perda de apetite (−3,7; IC 95%: −17,46 a 10,11) não atingiram significância estatística, nem relevância clínica (quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida). Na QLQ-BIL21 (quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida), específica para colangiocarcinoma, não foram observadas diferenças significativas em dor (+4,4; IC 95%: −5,82 a 14,55) e perda de apetite (−6,1; IC 95%: −15,34 a 3,12). ● A estimativa pontual para o desfecho de **eventos adversos graves** foi de um aumento de 47% na proporção de eventos adversos graves (grau ≥ 3), com intervalo de confiança compatível com redução de 12% a um aumento de 147%

	(RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). Os eventos adversos graves (grau ≥ 3) mais comuns no grupo ivosidenibe foram ascite e anemia; no grupo placebo, foram ascite e hiponatremia. ● A estimativa pontual para o desfecho **quaisquer eventos adversos** foi de um aumento de 1% na proporção de quaisquer eventos adversos, com intervalo de confiança compatível com redução de 6% a um aumento de 8% (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08). Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns de grau 1 a 2 foram náusea e diarreia em ambos os grupos. ● Não foram identificados estudos experimentais comparativos entre o ivosidenibe e outras terapias ativas que atendam aos componentes da PICO deste relatório.
● Em relação à análise anterior (UAT 148), os PARECERISTAS incluíram duas referências adicionais para o estudo ClarIDHy[9]: Prager, 2024[9o] (análise de sobrevida global considerando o crossover ajustado) e a publicação completa de Valle, 2025[9r] (análise de risco-benefício). Destaca-se que a adição dessas referências não alterou os resultados apresentados para o estudo ClarIDHy[9]. ● O PROPONENTE incluiu um estudo observacional retrospectivo (Niger et al., 2025[10]).	

- O resultado do desfecho de quaisquer eventos adversos foi atualizado no registro do estudo e nesta reanálise (UAT 219), sem impacto nas estimativas de efeito. A taxa de resposta objetiva foi reclassificada como taxa de resposta objetiva parcial. Na análise anterior, a taxa de resposta objetiva havia sido classificada como parcial ou completa; contudo, a análise dos dados da Tabela S2 do suplemento (Abou-Alfa 2020[9a], p. 19) evidencia que ocorreram apenas respostas parciais.

- Não foram identificadas atualizações nos resultados do estudo em relação ao que foi apresentado e discutido na análise da UAT 148.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade do ivosidenibe, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, utilizando um modelo de sobrevida particionada (pré-progressão, progressão e óbito), horizonte temporal de *lifetime* (40 anos), taxa de desconto anual de 5% e análise considerando os custos diretos relacionados ao tratamento, à administração, acompanhamento, eventos adversos, progressão, pós-progressão e à morte. A comparação foi feita com o esquema FOLFOX (ácido folínico/leucovorina + fluorouracila/5-FU + oxaliplatina).

Segundo a análise do PROPONENTE, sem considerar o desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 596.275. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.097.005/AVAQ e de R$ 744.722/AVG.

No segundo cenário, com o comparador FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), sem considerar o desconto, o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68 AVGs associado a um custo incremental de R$ 567.352. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.259.741/AVAQ e de R$ 829.029/AVG.

No cenário com desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 361.784. Isso resultou em uma RCEI de R$ 665.597/AVAQ e de R$ 451.853/AVG.

No segundo cenário, considerando o desconto comercial, comparado ao esquema FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68

AVGs associado a um custo incremental de R$ 332.861. Isso resultou em uma RCEI de R$ 739.081/AVAQ e de R$ 486.385/AVG.

As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram que os parâmetros com maior impacto foram a sobrevida global do FOLFOX, a sobrevida global do ivosidenibe e o custo do ivosidenibe.

Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior benefício do ivosidenibe, as limitações metodológicas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. Destacam-se as estimativas de efeito do comparador, são oriundas de comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e de ensaio aberto sem comparação com ivosidenibe (ABC-06, 2021[15]); e os parâmetros de custos de eventos adversos e de fim de vida são baseados em opinião de especialistas e em estudo observacional.

A principal atualização em relação à UAT 148 refere-se ao comparador (FOLFOX), e ao desconto atribuído ao ivosidenibe. O desconto foi de 36,4% aplicado sobre o preço de fábrica com ICMS de 18% da CMED (de R$ 105.807,25 para R$ 67.302,62).

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
Proponente	*Pareceristas*
A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do ivosidenibe na perspectiva da saúde suplementar, com o desconto comercial proposto e teste genético, foi de R$ 29.776.807 (média anual de R$ 5.955.361) no período de cinco anos em comparação com FOLFOX, considerando uma difusão do ivosidenibe de 25% a 85% e média de população elegível de aproximadamente 34 pacientes por ano. No cenário sem considerar o desconto, mas com o teste genético, o impacto orçamentário incremental foi de R$	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de ivosidenibe, em comparação com o esquema FOLFOX, resultaria em um impacto orçamentário incremental de R$ 37.310.082,79 (média anual R$ 7.462.016,56), na perspectiva da saúde suplementar, considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível e o desconto comercial. O impacto sem o desconto foi de R$ 63.740.521,39 (média anual de R$ 12.748.104,28). A estimativa considerou uma taxa de difusão do ivosidenibe de 25% a 95%

51.758.003 (média anual de R$ 10.351.601) no período de cinco anos.	uma média de 35 pacientes elegíveis por ano, no período de cinco anos.
• As atualizações em relação à análise anterior (UAT 148) referem-se à inclusão do desconto comercial e à alteração do comparador para o esquema FOLFOX (PROPONENTE e PARECERISTAS). • O PROPONENTE atualizou a taxa de difusão em relação à análise anterior: de 15% a 70% (UAT 148) para 25% a 85% (UAT 219). • Os PARECERISTAS também atualizaram a taxa de difusão em relação à análise anterior: de 10% a 95% (UAT 148) para 25% a 95% (UAT 219).	
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
Proponente	*Pareceristas*
"*European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomendam o ivosidenibe como opção terapêutica para pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático portadores de mutação no gene IDH1 R132 previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica. De forma convergente, as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e a *Haute Autorité de Santé* (HAS) recomendaram a incorporação de ivosidenibe para pacientes com essa condição."	NICE (Inglaterra), PBAC (Austrália), SMC (Escócia) e HAS (França) recomendaram o reembolso de ivosidenibe para o tratamento de pessoas com colangiocarcinoma avançado ou metastático, irressecável com mutação IDH1 R132 que já tenham passado por pelo menos uma linha de tratamento. A agência canadense CDA-AMC está atualmente avaliando a incorporação do ivosidenibe para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação IDH1 R132, que tenham recebido pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. A conclusão da avaliação está prevista para novembro de 2026. A Conitec não avaliou a tecnologia proposta para esta população até o momento.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11]	

- A atualizações em relação à análise anterior (UAT 148) se refere à agência CDA, do Canadá, que está no momento avaliando o ivosidenibe para a indicação alvo deste relatório.

CONSIDERAÇÕES FINAIS	
Proponente	*Pareceristas*
"[...] 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. (50,51) 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. 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 – método RPSFT para correção do grupo placebo – evidenciou uma redução de 51% na mortalidade com ivosidenibe, reforçando a eficácia da terapia em prolongar a sobrevida dos pacientes. [...] O desfecho de qualidade de vida é fundamental no cenário de cuidados não curativos. Nesse contexto, o ivosidenibe demonstrou um benefício clínico significativo ao preservar ou elevar os índices de qualidade de vida em	A proposta avaliada consiste na incorporação do ivosidenibe para pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1, em segunda ou terceira linha de tratamento. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e foi localizado o ECR ClarIDHy[9], que **comparou o ivosidenibe ao placebo** em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado/ irressecável ou metastático com mutação IDH1, em segunda ou terceira linha de tratamento. **O ECR** possui certeza de evidência variando de alta a baixa. ● O 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 sobrevida global foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe *versus* 7,5 meses no grupo placebo (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A certeza da evidência foi classificada como baixa.

comparação ao placebo. [...] A qualidade dos dados foi avaliada como moderada, considerando o alto risco de viés devido à perda de seguimento. [...] Além do ECR, foi incluído um estudo de mundo real (52) comparando o ivosidenibe aos regimes FOLFOX/CAPOX, atuais padrões da prática clínica, em segunda linha de tratamento do CCA localmente avançado ou metastático. O ivosidenibe demonstrou superioridade estatística em eficácia, proporcionando uma redução de 53% no risco de morte em comparação com o FOLFOX (HR: 0,47 [IC 95%: 0,23 a 0,96]; p-valor=0,04). Os resultados de efetividade corroboram com os dados obtidos nos ECRs ClarIDHy (dados do ivosidenibe) e ABC-06 (dados do FOLFOX). Quanto à segurança, o ivosidenibe apresentou perfil favorável e eventos adversos manejáveis, em linha com o observado no ECR ClarIDHy. (52) A inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS representa um avanço significativo no cuidado de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, com IDH1 mutado, que já foram tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Essa população é particularmente desafiadora, uma vez que se trata de pacientes a partir da segunda linha de tratamento em um câncer raro, caracterizado por seu prognóstico desfavorável e dificuldade de acesso a terapias direcionadas.”	• O 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 sobrevida livre de progressão 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). A certeza da evidência foi classificada como alta. • O ivosidenibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na **taxa de resposta** objetiva parcial, sendo que 3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum do grupo placebo (0/61) apresentaram taxa de resposta objetiva parcial (RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17). A certeza da evidência foi classificada como baixa. • O ivosidenibe pode melhorar a **qualidade de vida** quando comparado ao placebo (**EQ-5D-5L;** DM 7,40; IC 95%: 1,01–13,79). A certeza da evidência foi classificada como baixa. • O ivosidenibe pode resultar em um aumento na proporção de **eventos adversos graves** quando comparado ao placebo (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi classificada como baixa.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 93-95]	• É provável que o ivosidenibe tenha pouco ou nenhum efeito na proporção de **quaisquer eventos adversos** quando comparado ao placebo (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08). Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso. A certeza da evidência foi classificada como moderada. O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado. Não foram encontrados estudos avaliando diretamente o ivosidenibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar. O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade do ivosidenibe, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, utilizando um modelo de sobrevida particionada (pré-progressão, progressão e óbito), horizonte temporal de *lifetime* (40 anos), taxa de desconto anual de 5% e análise considerando os custos diretos relacionados ao tratamento, à administração, acompanhamento, eventos adversos, progressão, pós-progressão e à morte. A comparação foi feita com o esquema FOLFOX (ácido folínico/leucovorina + fluorouracila/5-FU + oxaliplatina). Segundo a análise do PROPONENTE, sem considerar o desconto comercial, o uso de

	ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 596.275. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.097.005/AVAQ e de R$ 744.722/AVG. No segundo cenário, com o comparador FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), sem considerar o desconto, o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68 AVGs associado a um custo incremental de R$ 567.352. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.259.741/AVAQ e de R$ 829.029/AVG. Na análise do proponente considerando o desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 361.784. Isso resultou em uma RCEI de R$ 665.597/AVAQ e de R$ 451.853/AVG. No segundo cenário, considerando o desconto comercial, comparado ao esquema FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68 AVGs associado a um custo incremental de R$ 332.861. Isso resultou em uma RCEI de R$ R$ 739.081/AVAQ e de R$ 486.385/AVG.

	As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram que os parâmetros com maior impacto foram a sobrevida global do FOLFOX, a sobrevida global do ivosidenibe e o custo do ivosidenibe. Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior benefício do ivosidenibe, as limitações metodológicas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. Destacam-se as estimativas de efeito do comparador, oriundas de comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e de ensaio aberto sem comparação com ivosidenibe (ABC-06, 2021[15]), e os parâmetros de custos de eventos adversos e de fim de vida, baseados em opinião de especialistas e em estudo observacional. A principal atualização em relação à UAT 148 refere-se ao comparador (FOLFOX), e ao desconto atribuído ao ivosidenibe. O desconto foi de 36,4% aplicado sobre o preço de fábrica com ICMS de 18% da CMED (de R$ 105.807,25 para R$ 67.302,62). A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de ivosidenibe, em comparação com o esquema FOLFOX, resultaria em um impacto orçamentário incremental de R$ 37.310.082,79 (média anual R$ 7.462.016,56), na perspectiva da saúde suplementar, considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível e o desconto comercial. O

	impacto sem o desconto foi de R$ 63.740.521,39 (média anual de R$ 12.748.104,28). A estimativa considerou uma taxa de difusão do ivosidenibe de 25% a 95% uma média de 35 pacientes elegíveis. A principal atualização em relação à análise anterior (UAT 148) consistem na inclusão do desconto comercial e na adoção do esquema FOLFOX como comparador.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
Reunião Técnica nº 56, em 20/10/2026. Gravação: https://www.youtube.com/watch?v=KS3QkQIgWos.
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
Recomendação preliminar desfavorável, aprovada na 645ª Reunião Ordinária da Diretoria Colegiada, em 03/11/2026. Gravação: https://www.youtube.com/watch?v=TsGBV2itF5M.
CONSULTA PÚBLICA
Consulta Pública nº 180, aberta no período de 6 a 25/11/2026. Página: https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/180.
AUDIÊNCIA PÚBLICA
Audiência Pública nº 71, em 16/11/2026, das 9h30 às 12h30. Página: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencia-publica-no-71.
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
A informar, após a respectiva reunião técnica da COSAÚDE.
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS
A informar, após a respectiva reunião da DICOL.

5. 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 começa nas 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. Para aqueles com doença mais avançada, a quimioterapia é a alternativa atualmente disponível. ● Ivosidenibe é uma proposta de tratamento para pacientes com CCA que já fizeram quimioterapia como primeira opção de tratamento, porém, não obtiveram sucesso.
Como este relatório foi feito? O relatório analisou as melhores evidências científicas disponíveis e avaliou os custos do medicamento, além do impacto financeiro para os 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 187 participantes com CCA metastático e mutação do gene IDH1 que já tinham feito pelo menos um tipo de quimioterapia. Os resultados mostram que o ivosidenibe aumenta o tempo de vida do paciente sem piora ou evolução da doença. Além disso, pode aumentar o tempo e melhorar a qualidade de vida, tendo provavelmente pouco ou nenhum efeito no risco de quaisquer eventos adversos. No entanto, pode aumentar o risco de ocorrência de eventos adversos graves, podendo ter pouco ou nenhum efeito sobre a diminuição visível do tumor. Esses resultados foram influenciados por problemas metodológicos do estudo como a quebra do mascaramento (quando os participantes ou pesquisadores não sabem quem está recebendo o medicamento) após a evolução da doença e alto número de perdas de pacientes. O estudo econômico apresentado indica que, em média, o uso do ivosidenibe poderia proporcionar um ganho adicional de anos totais ou ajustados pela qualidade quando comparado à quimioterapia. Esse benefício adicional seria acompanhado de aumento de custos de 451 mil e 665 mil reais por ano de vida ganho, ou por ano de vida ajustado pela qualidade, respectivamente. Contudo, os parâmetros e métodos utilizados pelo proponente para chegar a esses resultados apresentam incertezas relevantes, o que reduz a confiança nesses dados. Este relatório recalculou as estimativas de gasto caso o ivosidenibe seja incorporado na saúde suplementar: o gasto seria aumentado em torno R$37 milhões ao longo de cinco anos, em média R$ 7 milhões por ano. Esse valor considera que das 35 pessoas que seriam elegíveis para o tratamento, em média a cada ano, entre 25% e 95% dos pacientes passariam a realmente usar o medicamento.

6. CONDIÇÃO CLÍNICA

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna que se origina no epitélio do trato biliar, caracterizada por comportamento agressivo e diagnóstico desafiador, sendo frequentemente identificada em estágios avançados da doença (1).

Clinicamente, o CCA caracteriza-se por manifestações iniciais inespecíficas, o que contribui para o diagnóstico e para a identificação da doença em estágios mais avançados. Os pacientes apresentam sintomas como dor abdominal, fadiga, perda de peso, astenia, febre, suores noturnos e alterações da função hepática. Conforme a progressão doença, podem surgir icterícia, prurido, colúria, acolia fecal, ascite e massas palpáveis, refletindo o aumento do volume tumoral e o comprometimento do trato biliar e do parênquima hepático. Quando os sinais clínicos se tornam evidentes, estes geralmente estão associados a doença localmente avançada ou metastática, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. (2–4)

Devido a inespecificidade dos seus sintomas nos estágios iniciais da doença e pela falta de rastreamento, o diagnóstico em estágios iniciais é desafiador. Aproximadamente 70% dos pacientes são inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que atualmente é a única abordagem com potencial curativo. (5) Por isso, o CCA é geralmente diagnosticado em estágios avançados, reduzindo as opções terapêuticas e afetando negativamente o prognóstico. (4)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 12]

6.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Os dados epidemiológicos de CCA são limitados e heterogêneos, a maioria dos registros combina os casos de CCA com outras neoplasias hepatobiliares. (11) Apesar de corresponder a uma pequena parcela dos tumores malignos do trato gastrointestinal (3%) e dos tumores hepáticos (15%), o CCA apresenta baixa incidência na população geral, caracterizando-se como uma doença ultrarrara. (1,12) Essa raridade torna-se ainda mais evidente quando considerada subpopulação de pacientes com mutação IDH1 R132 (10-20%) dos casos. Além disso, 60–70% dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado, caracterizado como doença inoperável ou metastática, configurando um contingente populacional extremamente limitado. (2,13)

Globalmente, em 2022, foram registrados 866.136 novos casos de neoplasias de fígado e ductos biliares intra-hepáticos, com uma taxa de incidência mundial ajustada por idade de 8,6 novos casos

para cada 100 mil habitantes, enquanto a taxa bruta de incidência foi de 11 novos casos por 100 mil habitantes. (14)

De acordo com o INCA, são estimados 12.350 novos casos de câncer de fígado para cada ano do triênio de 2026 a 2028, com uma taxa de incidência bruta de 5,78 casos por 100 mil habitantes. Considerando que conforme apresentado anteriormente, os valores refletem o conjunto de neoplasias incluídas no CID-10 C22 (neoplasia do fígado e vias biliares intra-hepáticas) e não a doença isolada do CCA. (15) As estimativas de incidência do CCA destacam sua classificação como doença ultrarrara, doença que afeta <1 por 50 mil habitantes. (2)

O CCA possui um prognóstico desfavorável, apresentando sobrevida global (SG) em cinco anos que varia entre 7% e 20%. (11) Na presença de doença metastática, as taxas de SG relativa em cinco anos são extremamente baixas, situando-se entre 2% e 3%, evidenciando a limitada eficácia das abordagens terapêuticas atualmente disponíveis. (16)

De acordo com os dados do INCA, em 2024, foram registrados 11.688 óbitos no Brasil considerando o grupamento de neoplasias do CID C22, com uma taxa ajustada para a população brasileira de 5,21 óbitos por 100 mil habitantes. (17) Embora esses dados reflitam um agrupamento diagnóstico e não sejam específicos para o CCA conforme já mencionado anteriormente. No contexto do CCA, esses dados reforçam o prognóstico desfavorável da doença, especialmente nos estágios avançados, caracterizados por rápida progressão e elevada mortalidade, mesmo em uma população de impacto epidemiológico absoluto limitado. (18)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 13-14]

6.2. PERFIL GENÉTICO E DIAGNÓSTICO

No presente dossiê, detalharemos a fisiopatologia da mutação IDH1 R132, destacando sua relevância no contexto do CCA e seu impacto. A isocitrato desidrogenase (IDH) é uma enzima fundamental para a respiração celular que catalisa a conversão de isocitrato em α-cetoglutarato. (19,20) 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 α-cetoglutarato em D-2HG. (21,22) Esse metabólito promove a proliferação do tumor e o desenvolvimento de metástases. 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. (22,23)

A mutação no gene IDH1 R132 está presente em uma proporção relevante dos casos de CCA, com prevalência estimada em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes. (26) Dada sua função central na alteração do metabolismo celular e no desenvolvimento tumoral, a mutação IDH1 R132 configura-se como uma via molecular crítica na fisiopatologia do CCA, tornando-se um alvo terapêutico relevante e específico para pacientes portadores dessa alteração genética (23).

No geral, os exames iniciais de diagnóstico e investigação de estadiamento utilizados são o exame de sangue, colangiopancreatografia retrógada 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. (24) O NGS já é um exame diagnóstico coberto e disponível no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil para condições clínicas específicas definidas pela ANS, permitindo a identificação de perfis genéticos relevantes para a definição de estratégias terapêuticas mais adequadas. (24)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 14-15]

6.3 TRATAMENTO RECOMENDADO

Em pacientes com doença avançada ou metastática, que representam 60–70% dos casos (13), uma primeira linha de quimioterapia com cisplatina ou gencitabina (± imunoterapia) é a única alternativa disponível.

Segundo a diretriz da *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 ± durvalumabe ou pembrolizumabe), como primeira linha de tratamento. Após a progressão, o tratamento de segunda linha é determinado pelo perfil molecular do tumor. (6) Especificamente para pacientes com CCA avançado ou metastático que progrediu após a primeira linha de tratamento e que apresentam mutação IDH1 R132, é fortemente recomendado o uso de ivosidenibe. (6)

Em 2026, a NCCN publicou um *guideline* abrangente que detalha as recomendações para o tratamento das neoplasias das vias biliares avançadas e irressecáveis. As terapias alvo são recomendadas em

circunstâncias específicas, baseadas no diagnóstico molecular do paciente. A diretriz recomenda que pacientes com câncer das vias biliares metastático e irressecável, que progrediram após a primeira linha de tratamento e apresentam mutação no gene IDH1 R132, sejam tratados com ivosidenibe. (9)

No contexto brasileiro, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomendam o teste molecular rotineiro no diagnóstico de pacientes com CCA avançado, ressaltando que a terapia citotóxica em segunda linha apresenta resultados desfavoráveis, enquanto as terapias-alvo demonstram maior benefício. Assim, para pacientes com mutação IDH1 R132 que apresentaram progressão após a primeira linha de terapia sistêmica, o ivosidenibe é recomendado como tratamento de escolha, com nível de evidência alto e força de recomendação forte, o maior grau de recomendação dentre todas as terapias alvo direcionadas e o mais alto grau possível, dada a relevância clínica em uma população com opções terapêuticas limitadas e elevada necessidade médica não atendida. (10)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 17-19]

7. TECNOLOGIA

7.1. 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 “20262000376_PTC - Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde”.



Figura 1. Fluxograma terapêutico atual.



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

CCA: colangiocarcinoma; FOLFOX: ácido folínico + 5-fluorouracil + oxaliplatina.

[Imagens transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

7.2. DESCRIÇÃO

O ivosidenibe, comercializado sob o nome Tibsovo®, é aprovado em bula, entre outras indicações, como monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático portadores de mutação no gene IDH1 R132, previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica. (38)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 22]

7.3. FICHA TÉCNICA

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	**Tipo**	MEDICAMENTO
2	**Princípio ativo**	Ivosidenibe [Fonte: Registro Anvisa, https://www.gov.br/anvisa/pt-br]
3	**Nome comercial**	Tibsovo® [Fonte: Registro Anvisa]
4	**Fabricante**	Patheon Inc. [Fonte: Registro Anvisa]
5	**Detentor do registro**	Laboratórios Servier do Brasil Ltda. [Fonte: Registro Anvisa]
6	**Apresentação**	Comprimidos revestidos contendo 250 mg de ivosidenibe, em embalagem contendo 60 comprimidos. [Fonte: Registro Anvisa]

7	**Indicação aprovada na Anvisa**	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. [Transcrição da indicação que consta em bula]
8	**Indicação proposta pelo proponente**	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. [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 22]
9	**Posologia e forma de administração**	A dose recomendada é de 500 mg de TIBSOVO® (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. [Fonte: bula]
10	**Patente/ registro na ANVISA**	Registro na Anvisa: 1127800890012

		Patentes: BR112014017840A2 ou BR112014017840B1 - concedida em 17/01/2023 (vigência de 20 anos).
11	**Requisitos obrigatórios**	O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no uso de terapias antineoplásicas. Antes de tomar TIBSOVO®, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação no gene IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado. Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado antes do início do tratamento. O QT corrigido da frequência cardíaca (QTc) deve ser inferior a 450 mseg antes do início do tratamento e, na presença de um QT anormal, os médicos devem reavaliar minuciosamente o risco/benefício de iniciar o ivosidenibe. Caso o prolongamento do intervalo QTc esteja entre 480 mseg e 500 mseg, o início do tratamento com ivosidenibe deve permanecer excepcional e ser acompanhado por monitoramento rigoroso. 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 ≤ 480 mseg. As anomalias do intervalo QTc devem ser tratadas imediatamente (ver Tabela 2 e item 5). Em caso de sintomatologia sugestiva, deve ser realizado um ECG conforme indicação clínica. A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, ou inibidores moderados ou fortes da CYP3A4, pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada sempre que possível durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com cautela e monitorados de perto quanto ao prolongamento do intervalo QTc se o uso de uma alternativa adequada não for possível. Deve ser realizado um ECG antes da coadministração, monitorização semanal durante pelo menos 3 semanas e depois conforme clinicamente indicado (veja itens 5, 6 e 9). O hemograma completo e a bioquímica do sangue devem ser avaliados antes do início do

		tratamento com TIBSOVO®, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, a cada duas semanas durante o segundo mês e em cada visita médica durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. [Fonte: bula]
12	**Contraindicações**	TIBSOVO® é contraindicado nos seguintes casos: ● Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção Composição; ● Uso concomitante com indutores potentes da CYP3A4 ou dabigatrana (veja item 6-Interações medicamentosas). ● Síndrome congênita do QT longo. ● Histórico familiar de morte súbita ou arritmia ventricular polimórfica. ● Intervalo QT/QTc > 500 mseg, independentemente do método de correção (veja itens 5- Advertências e precauções e 8- Posologia e modo de usar) Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. [Fonte: bula]
13	**Precauções**	**Síndrome de diferenciação para LMA** A síndrome de diferenciação foi observada em pacientes tratados com ivosidenibe e pode apresentar riscos de vida ou ser fatal. A síndrome de diferenciação está associada à rápida proliferação e diferenciação de células mieloides. Os sintomas incluem: leucocitose não infecciosa, edema periférico, pirexia, dispneia, derrame pleural, hipotensão, hipóxia, edema pulmonar, pneumonite, derrame pericárdico, erupção

		cutânea, sobrecarga de líquidos, síndrome de lise tumoral e aumento da creatinina. Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, iniciar corticosteroides orais ou intravenosos (por exemplo, dexametasona) e monitorização hemodinâmica até melhoria. Se for observada leucocitose, iniciar tratamento com hidroxiureia e/ou leucaferese conforme indicação clínica (ver item 8, tabela 6). **Prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc)** Foi reportado o 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 ≤480 mseg. Quaisquer anomalias devem ser tratadas imediatamente (veja item 8- Posologia e modo de usar). Em caso de sintomatologia sugestiva, deve ser realizado um ECG conforme indicação clínica. Em caso de vômitos e/ou diarreia graves, deve ser realizada uma avaliação de anormalidades dos eletrólitos séricos, especialmente hipocalemia e magnésio. Os pacientes devem ser informados do risco de prolongamento do intervalo QT, dos seus sinais e sintomas (palpitação, tonturas, síncope ou mesmo parada cardíaca) e aconselhados a contatar imediatamente o seu médico caso estes sintomas ocorram. A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc ou inibidores moderados ou fortes da CYP3A4 pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada sempre que possível durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com cautela e monitorados de perto quanto ao prolongamento do intervalo QTc, se o uso de uma alternativa adequada não for possível. O ECG deve ser realizado antes da coadministração e depois conforme clinicamente indicado. A dose recomendada de TIBSOVO® deve ser reduzida para 250 mg uma vez ao dia se o uso de inibidores moderados ou potentes da CYP3A4 não puder

		ser evitado (veja itens 8 e 6). 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®. 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). TIBSOVO® deve ser usado com cautela em pacientes com níveis de albumina abaixo da faixa normal ou que estão abaixo do peso. **Síndrome de Guillain-Barré** Dois casos de síndrome de Guillain-Barré (<1%) ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas recebendo ivosidenibe. Desconhece-se um mecanismo causal e os estudos pré-clínicos não identificaram o SNC como órgão-alvo da toxicidade do ivosidenibe. Não foram notificados casos de síndrome de Guillain-Barré em pacientes com tumores sólidos, embora a neuropatia periférica seja comum (ver item 9 - Reações adversas). Os pacientes fazendo uso de TIBSOVO® devem ser monitorados quanto ao aparecimento de novos sinais ou sintomas de neuropatia motora e/ou sensorial, como fraqueza unilateral ou bilateral, alterações sensoriais, parestesias ou dificuldade respiratória. Descontinuar permanentemente TIBSOVO® em pacientes diagnosticados com síndrome de Guillain-Barré. **Insuficiência renal grave** A segurança e eficácia de TIBSOVO® não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m2). 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). **Insuficiência hepática** 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). **Substratos CYP3A4** 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). **Mulheres com potencial para engravidar** 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). Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TIBSOVO® e durante pelo menos 1 mês após a última dose. TIBSOVO® pode diminuir as concentrações sistêmicas dos contraceptivos hormonais e, portanto,

		recomenda-se a utilização concomitante de um método contraceptivo de barreira, dispositivos intrauterinos, implantes ou contraceptivos injetáveis. (veja itens 5 e 6). **Intolerância à lactose** TIBSOVO® contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose devem evitar este medicamento. **Gravidez** Não existem dados suficientes sobre a utilização de TIBSOVO® em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (veja item 3- Características farmacológicas). TIBSOVO® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Os pacientes devem ser informados do potencial risco para o feto se for utilizado durante a gravidez ou se uma paciente (ou parceira de um paciente do sexo masculino tratado) engravidar durante o tratamento ou durante o período de um mês após a última dose. **Amamentação** Desconhece-se sobre a excreção do TIBSOVO® e os seus metabolitos no leite humano. Não foram realizados estudos em animais para avaliar a excreção de ivosidenibe e dos seus metabolitos no leite. Um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TIBSOVO® e por pelo menos 1 mês após a última dose.

		Fertilidade Não existem dados humanos sobre o efeito de TIBSOVO® na fertilidade. Não foram conduzidos estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de TIBSOVO®. Foram observados efeitos indesejáveis nos órgãos reprodutivos em um estudo de toxicidade de dose repetida de 28 dias (veja item 3-Características farmacológicas). A relevância clínica destes efeitos é desconhecida. **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** TIBSOVO® tem pouca influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. 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. [Fonte: bula]
14	**Eventos adversos**	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%). A frequência de redução da dose de ivosidenibe devido a reações adversas foi de 4%. As reações adversas que levaram à redução da dose foram eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QTc (3%) e neuropatia periférica (1%). 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%). [Fonte: bula]

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Não houve alterações na ficha do medicamento entre a UAT 148 e a atual (UAT 219).

8. 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[1] ou de parecer técnico-científico (PTC)[2].

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
Sem comentários adicionais

8.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

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

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	**Proponente**	**Pareceristas**
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.	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.
Intervenção (tecnologia)	Ivosidenibe 500 mg.	Ivosidenibe.

Comparador	Placebo, nenhum tratamento, ou tecnologias constantes no rol da ANS, incluindo quimioterapias.	Placebo, nenhum tratamento ou quimioterapia constante na saúde suplementar.
Desfechos (*outcomes*)	Primários: SLP, SG, eventos adversos graves. Secundários: Quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral completa.	Primários: ● Sobrevida global (SG). ● Sobrevida livre de progressão (SLP). ● Eventos adversos graves. Secundários: ● Taxa de resposta completa. ● Qualidade de vida. ● Quaisquer eventos adversos.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos que avaliem ivosidenibe em segunda ou posteriores linhas de tratamento.	Ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e históricas, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

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 à sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida. ● Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS priorizaram ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes, seriam considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único. ● O PROPONENTE e os PARECERISTAS consideraram como comparador o placebo, ausência de comparador ou tratamento ativo disponível na Saúde Suplementar.

8.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, 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
Inclusão (PICOS)	"Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança do ivosidenibe em pacientes adultos com CCA avançado ou metastático com mutação IDH1 previamente tratados. Considerando a raridade da condição e a limitação de estudos comparativos com terapias ativamente utilizadas na prática clínica, também foram incluídos estudos observacionais comparativos (retrospectivos ou prospectivos), desde que apresentassem metodologia de ajuste para controle de confundimento (ex.: propensity score, IPTW)." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 27]	**P (população):** 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. **I (intervenção):** Ivosidenibe. **C (comparadores):** Placebo, nenhum tratamento ou quimioterapia constante na saúde suplementar. **O (desfecho):** Primários: ● Sobrevida global (SG). ● Sobrevida livre de progressão (SLP). ● Eventos adversos graves. Secundários: ● Taxa de resposta completa. ● Qualidade de vida. ● Quaisquer eventos adversos. **S (desenhos de estudos):** Ensaios clínicos randomizados (ECRs); na ausência deles, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e históricas, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

Exclusão (PICOS)	“Estudos exclusivamente descritivos, séries de casos ou relatos isolados serão excluídos.” “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 e com menos de 20 pacientes elegíveis, 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.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 27]	Não foram considerados critérios de exclusão, a não ser aqueles diametralmente opostos aos critérios de inclusão.
Outros critérios	“Não houve restrição por idioma e ano de publicação.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 27]	Idem

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
● O PROPONENTE considerou os ECR e os estudos observacionais comparativos. ● Os PARECERISTAS priorizaram ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência desses, seriam considerados, sequencialmente: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único. ● O PROPONENTE e os PARECERISTAS consideraram como comparador o placebo, ausência de comparador ou tratamento ativo disponível no Rol da ANS.

8.3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	**Proponente**	92 resultados [março/2026]
	(("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"))	
	Pareceristas	448 resultados [01/09/2026]
	#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"	
EMBASE	**Proponente**	409 resultados [março/2026]
	('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')	
	Pareceristas	1.035 resultados [01/09/2026]
	#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 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)	
Cochrane Library	**Proponente**	0 resultados [março/2026]
	#1 MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees #2 "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic 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" #3 #1 OR #2 #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" #5 #3 AND #4	
	Pareceristas	125 resultados [01/09/2026]
	#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" #2 #1 in trials	
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	**Proponente**	2 resultados [março/2026]
	(("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"))	
	Pareceristas	121 resultados [01/09/2026]
	#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") AND db:("PubMed-not-MEDLINE" OR "WPRIM" OR "BRISA" OR "IBECS" OR "LILACS" OR "SES-SP") AND instance:"regional"	

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
ClinicalTrials.gov	'cholangiocarcinoma' and ivosidenib 9 referências [março/2026]	71 resultados [01/09/2026] Intervention: "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"
WHO/ICTRP	Não realizada.	70 resultados [01/09/2026] Intervention: "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo" Recruitment status is: ALL

Busca manual	ASCO Meeting cholangiocarcinoma and ivosidenib 80 referências [março/2026] "Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências internacionais e instituições de Avaliação de Tecnologias em Saúde: NICE, CDA, SMC, AEMPS e PBS. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online como o ClinicalTrials.gov para averiguar estudos em andamento. Tais buscas foram realizadas de forma livre, utilizando apenas o termo de intervenção. Busca manual no website da ASCO meeting para busca de resumos com resultados atuais de publicações selecionadas." [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 28]	As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS 0 resultados [01/09/2026]

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
● O PROPONENTE realizou buscas manuais e buscas por estudos clínicos em andamento. ● Os PARECERISTAS realizaram buscas em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[7]. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar a necessidade de revisão do relatório. ● Os PARECERISTAS realizaram buscas manuais complementares de referências bibliográficas e em *websites* de agências de ATS.

8.4. 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**
Plataforma	"A organização dos dados, seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft Office Excel®." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 29]	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma *Rayyan*
Revisores envolvidos	"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. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 28]	Adequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	"Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, haveria consulta de um terceiro revisor e ficaria responsável pela decisão final para	Adequado	Terceiro revisor

	as resoluções divergentes.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 28]		
Extração de dados			
Critérios	**Proponente**	**Análise da proposta**	**Pareceristas**
Organização dos dados	“[...] Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa. A organização dos dados, seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft Office Excel®.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 28]	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Google planilhas.
Revisores envolvidos	“A extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 28]	Adequado	Dois revisores.
Resolução divergências	“A extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.”	Adequado	Consenso.

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 28]		

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
● O PROPONENTE utilizou os *softwares JabRef*® e *Microsoft Office Excel*® para organização, seleção e a extração de dados. A seleção foi conduzida por dois revisores independentes, com as divergências entre revisores sendo resolvidas por um terceiro revisor. ● O PROPONENTE organizou os dados para extração em tabelas padronizadas. O PROPONENTE informou que o processo de extração de dados foi conduzido em duplicata, e as discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consulta de um terceiro revisor. ● Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma *Rayyan*[8] para seleção dos estudos e para extração dos dados foi usada a plataforma *Google* planilhas. As duas etapas foram conduzidas em duplicata e de forma independente, seguindo a recomendação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[7] e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos[1] e de revisões sistemáticas[2]. 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

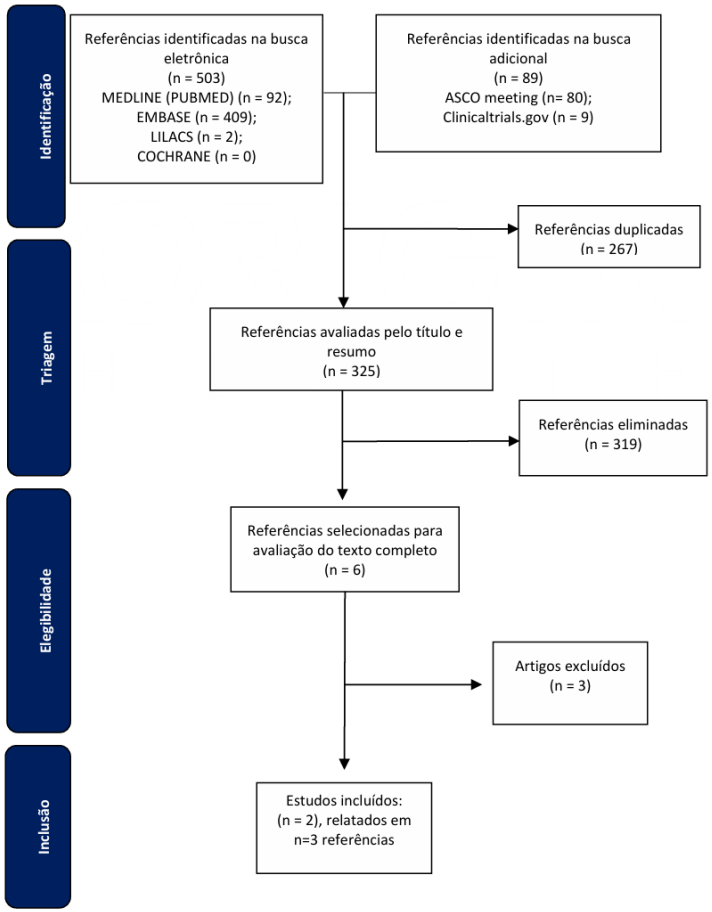
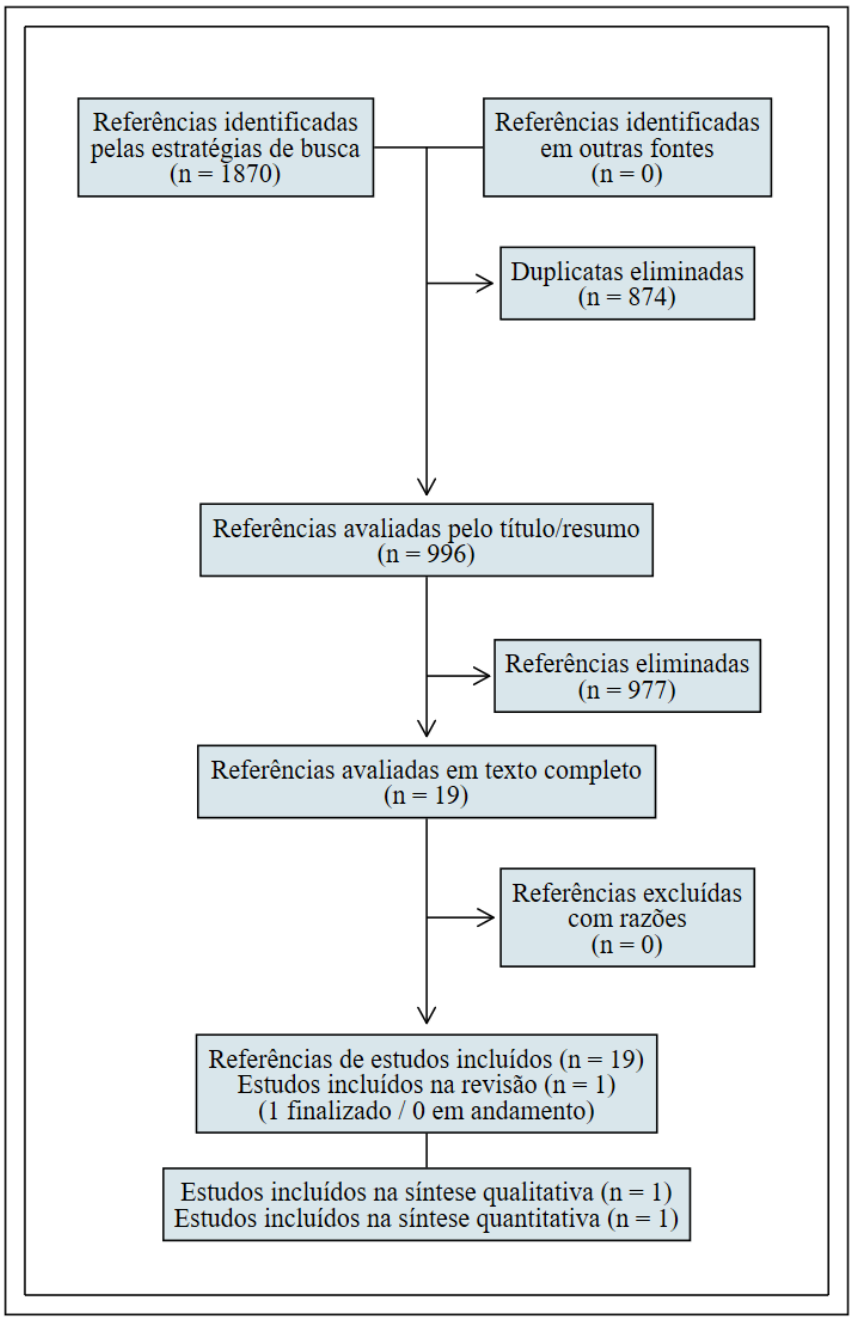


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



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	
O PROPONENTE relatou as razões para exclusão de 3 referências avaliadas por leitura do texto completo e as razões individuais foram descritas no Anexo 3 do documento submetido – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática (página 73).	
PARECERISTAS	
Estudo	**Razão para exclusão**
Não foram excluídos estudos na fase de seleção por leitura do texto completo.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há alteração relevante com relação aos estudos excluídos na versão anterior (UAT 148).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	**PICO**
O PROPONENTE não identificou registros de estudo em andamento que atendessem aos critérios de elegibilidade estabelecidos.	
PARECERISTAS	
Estudo	**PICO**
Os PARECERISTAS realizaram buscas nas bases de registros *ClinicalTrials.gov* e *WHO-ICTRP*, não sendo identificados estudos em andamento que atendessem aos critérios de elegibilidade estabelecidos.	

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*[7]. 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 a necessidade de revisão do RAC.

8.5. RESULTADOS

8.5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O PROPONENTE relata a inclusão de duas publicações referentes ao estudo ClarIDHy[9] (Abou-Alfa et al, 2020[9a] e Zhu et al, 2021[9b]), um ensaio clínico de fase III que comparou o ivosidenibe em monoterapia com placebo. Também foi incluído um estudo observacional retrospectivo (Niger et al., 2025[10]), que comparou o ivosidenibe em monoterapia com o esquema quimioterápico FOLFOX (leucovorina + 5-fluorouracil + oxaliplatina) ou CAPOX (Capecitabina + oxaliplatina). As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas no **Quadro 13**.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (estudo ClarlDHy[9], NCT02989857), porém identificaram 19 referências[9a-s] relatando os dados deste ECR. Dentre estas publicações, foram descritos os resultados do estudo pivotal (Abou-Alfa et al, 2020[9a]) e de uma publicação apresentando dados de seguimento (Zhu et al, 2021[9b]). 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.

As características do estudo incluído pelos PARECERISTAS foram apresentadas no **Quadro 14**.

Em relação à análise anterior (UAT 148), os PARECERISTAS incluíram duas referências adicionais para o estudo ClarIDHy[9]: Prager, 2024[9o] (análise de sobrevida global considerando o crossover ajustado) e a publicação completa de Valle, 2025[9r] (análise de risco-benefício). O PROPONENTE, por sua vez, incluiu um estudo observacional comparativo (Niger et al., 2025[10]) além do ECR principal.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	**Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020** (50)	**Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021** (51)	**Niger, 2025** (52)
Fontes de financiamento	Agios Pharmaceuticals	Idem à Abou-Alfa *et al.,* 2020 (50)	Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho.
Local do estudo	França, Itália, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos	Idem à Abou-Alfa *et al.,* 2020 (50)	Itália, Espanha e Alemanha.
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego	Análise final de SG do ClarIDHy (50)	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados	Idem à Abou-Alfa *et al*., 2020 (50)	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados*
Intervenção e Comparadores (Tamanho amostral)	Ivosidenibe (n=124) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n=126) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n= 20) FOLFOX (n= 41)

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

Estudo (Nº registro)	**ClarIDHy[9] (NCT02989857)**
Publicação (Autor, ano)	Abou-Alfa, 2020[9a] e Zhu et al, 2021[9b]
País, cenário	6 países 49 centros
Desenho	Estudo clínico randomizado fase III Randomizado para ivosidenibe *versus* placebo 2:1
População (n)	Adultos com colangiocarcinoma histologicamente confirmado e avançado (irressecável ou metastático), com mutação do IDH1 com pelo menos 1 linha de tratamento 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. 187 pacientes randomizados - Ivosidenibe: 126 - Placebo: 61 Idade mediana - Ivosidenibe: 61 (33-80) anos - Placebo: 63 (40-83) anos

	Sexo - Ivosidenibe: 82F (65%) - Placebo: 37F (61%) Características clínicas: - Tipo de colangiocarcinoma no momento do diagnóstico: - Intra-hepático: 90% ivosidenibe; 95% placebo - Extra-hepático ou Perihilar: 4% ivosidenibe; 2% placebo - Desconhecido: 6% ivosidenibe; 3% placebo - Grau do tumor (Estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group): Grau 0 (40% ivosidenibe; 31% placebo); Grau 1 (60% ivosidenibe; 67% placebo); Grau 2 (0 ivosidenibe; 2% placebo); Grau 3 (1% ivosidenibe; 0 placebo). Linhas de terapia prévia: - Uma linha prévia: 52% ivosidenibe; 54% placebo - Duas linhas prévias: 48% ivosidenibe; 46% placebo Mutação IDH1: - R132C: 68% ivosidenibe; 74% placebo - R132L: 17% ivosidenibe; 11% placebo - R132G: 13% ivosidenibe; 10% placebo - R132S: 2% ivosidenibe; 2% placebo

	- R132H: 0% ivosidenibe; 3% placebo
Intervenção	Ivosidenibe (500mg oral 1x/dia, ciclos de 28 dias)
Comparador	Placebo
Desfechos e time point de avaliação	*Desfecho primário:* Sobrevida livre de progressão (SLP), definido como o tempo desde a randomização até a progressão radiográfica da doença, de acordo com *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST 1.1), ou morte por qualquer causa. A SLP foi avaliada por um centro independente de radiologia. *Desfechos secundários:* 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). *Tempo de seguimento: até 36 meses*
Principais critérios de inclusão e exclusão	Critérios de inclusão: ≥ 18 anos Colangiocarcinoma histologicamente confirmado, avançado com mutação de IDH1.

	Pelo menos 1 linha de tratamento prévia para doença avançada (irressecável ou metastática), sendo um deles algum regime de quimioterapia. 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. Expectativa de vida de pelo menos 3 meses. ECOG de 0 ou 1. Lesão avaliada e definida pelo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Critérios de exclusão: Pacientes que receberam quimioterapia ou radioterapia menos de duas semanas antes do início do estudo. Receberam irradiação hepática, quimioembolização ou ablação por radiofrequência pelo menos 4 semanas antes do início do estudo. Pacientes com as seguintes comorbidades: 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.
Financiamento	Agios Pharmaceuticals (elaboração do protocolo do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, e apoio para a escrita do artigo)

Legenda: n: número de participantes; RECIST 1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; F, feminino; EORTC QLQ-C30, Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer; 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; SLP: sobrevida livre de progressão.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
● As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio da tabela 7, do documento 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 32 a 34. As características dos estudos incluídos foram extraídas da publicação referente aos estudos ClarIDHy[9a,b] e Niger et al., 2025[10]. ● Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico que o PROPONENTE, ClarIDHy[9] (NCT02989857). ● O ClarIDHy[9] é um estudo randomizado (2:1) que comparou o ivosidenibe *versus* placebo no cenário de pacientes com colangiocarcinoma avançado (metastático ou irressecável) com mutação IDH1 e que já tivessem passado por pelo menos uma linha de tratamento. Os pacientes receberam ivosidenibe 500 mg ou placebo em ciclos de 28 dias. Houve a possibilidade de participantes do grupo placebo migrarem para o grupo intervenção (*crossover*) se o investigador identificasse progressão radiológica. ● De acordo com o fluxograma do estudo de acompanhamento Zhu, 2021[9b]: o 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 placebo. Ao final do seguimento houve 93 mortes, uma perda de seguimento e oito pacientes retiraram consentimento no grupo ivosidenibe. No grupo controle houve 43 mortes, nenhuma perda de seguimento e nove pacientes retiraram consentimento. o 43 pacientes tratados com placebo (72,9%, 43/59) passaram a receber ivosidenibe (*crossover*). o A duração mediana do tratamento foi de 2,8 meses (variação de 0,1 a 34,4 meses) para o grupo ivosidenibe e 1,6 meses (variação de 0 a 6,9 meses) para o grupo placebo. A duração mediana do tratamento para o grupo que cruzou para ivosidenibe foi de 2,7 meses (variação de 0,3 a 29,8 meses). ● 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.

- Em relação à análise anterior (UAT 148), os PARECERISTAS incluíram duas referências adicionais para o estudo ClarIDHy[9]: Prager, 2024[9o] (análise de sobrevida global considerando o *crossover* ajustado) e a publicação completa de Valle, 2025[9r] (análise de risco-benefício). Destaca-se que a adição dessas referências não alterou os resultados apresentados para o estudo ClarIDHy[9]. O PROPONENTE incluiu as mesmas publicações do estudo ClarIDHy[9] utilizadas na análise anterior (UAT 148), com o acréscimo de um estudo observacional comparativo (Niger et al., 2025[10]).

8.5.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e por meio da Tabela 7 (páginas 32 a 51 do documento 20262000376_PTC - Revisão Sistemática). Os resultados dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE estão representados no **Quadro 15**.

Os PARECERISTAS incluíram o ECR ClarIDHy[9], do qual foram extraídos os resultados das duas publicações principais[9a,b] e dos suplementos.

Os resultados dos ECR incluídos para cada desfecho foram apresentados pelos PARECERISTAS nos **Quadros 16 e 17**.

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

Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	**Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020** (50)	**Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021** (51)	**Niger, 2025** (52)
Fontes de financiamento	Agios Pharmaceuticals	Idem à Abou-Alfa *et al.,* 2020 (50)	Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho.
Local do estudo	França, Itália, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos	Idem à Abou-Alfa *et al.,* 2020 (50)	Itália, Espanha e Alemanha.
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego	Análise final de SG do ClarIDHy (50)	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados	Idem à Abou-Alfa *et al.*, 2020 (50)	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados*
Intervenção e Comparadores (Tamanho amostral)	Ivosidenibe (n=124) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n=126) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n= 20) FOLFOX (n= 41)
Desfechos principais			
SLP (mediana em meses)	**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 0,54); p-valor<0,0001	-	**IPTW** Ivosidenibe: 6,9 FOLFOX: 2,1 HR: 0,36 (IC 95%: 0,20 a 0,64); p-valor= 0,0005
SG (mediana em meses)	Ivosidenibe: 10,8 (IC 95%: 7,7 a 17,6)	Ivosidenibe: 10,3 (IC 95%: 7,8 a 12,4)	Ivosidenibe: 15,9

Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (50)	Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021 (51)	Niger, 2025 (52)
	Placebo - avaliada pelo RPSFT: 6,0 (IC 95%: 3,6 a 6,3) HR: análise pelo RPSFT: 0,46 (IC 95%: 0,28 a 0,75); p-valor: 0,0008	Placebo - avaliada pelo RPSFT: 5,1 (IC 95%: 3,8 a 7,6) HR: 0,49 (IC 95%: 0,34 a 0,70); p-valor<0,001	FOLFOX: 9,0 HR: 0,47 (IC 95%: 0,23 a 0,96); p-valor= 0,0405
Taxa de resposta objetiva (%)	Ivosidenibe: 2% /Placebo: 0% p-valor: 0,299	-	**O dado de resposta foi realizado apenas no braço do ivosidenibe.** Ivosidenibe: 13,6%
Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30 subescala de capacidade física)	**Variação a partir do *baseline* até o ciclo dois (dia um)** 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	**Ciclo 2, dia 1** 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 **Ciclo 3, dia 1** 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%: 3,9 a 20,8); 2-sided p-valor= 0,004	-
Segurança	**Qualquer EA relacionado ao tratamento**	**EAs emergentes do tratamento graves**	**O dado de segurança foi realizado apenas no braço do ivosidenibe.**

Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (50)	Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021 (51)	Niger, 2025 (52)
	Ivosidenibe: 63%/ Placebo: 37% **EA grave** Ivosidenibe: 30% / Placebo: 22% **Óbitos** Ivosidenibe: 12% / Placebo: 17%	Ivosidenibe: 34% / Placebo: 24% **EAs emergente do tratamento mais comum antes do *crossover* - náusea** Ivosidenibe: 42% / Placebo: 29%	EAs ≥ 3 Ivosidenibe: 8,7%
Limitação	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). Coleta limitada de dados sobre qualidade de vida, dificultando avaliação completa.	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.	Estudo observacional retrospectivo, no qual o comparador é uma coorte histórica de pacientes.

Fonte: Elaboração própria. *Para a análise pré-planejada com o FOLFOX, a população incluída foi somente a segunda linha de tratamento. CCA: colangiocarcinoma; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; RPSFT: tempo de falha estrutural com preservação de classificação; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; EA: evento adverso.

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	QUALIDADE DE VIDA
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020[9a], Zhu 2021[9b] e NCT02989857)	**Sobrevida global** *Time point: até 36 meses* ***Grupo ivosidenibe*** **(N=126)** Mediana de 10,3 meses (IC 95% 7,8 a 12,4) ***Grupo placebo*** **(N=61)** Mediana de 7,5 meses (IC 95% 4,8 a 11,1) ***População total*** **(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. **(Zhu, 2021[9b], p. 3)** **Análise ajustada após cruzamento** A sobrevida global mediana ajustada pelo RPSFT foi de 5,1 meses (IC 95%,	**Avaliação pelo comitê independente** *Time point: até 24 meses* ***Grupo ivosidenibe*** **(N=124)** Mediana de 2,7 meses (IC 95%, 1,6 a 4,2) ***Grupo placebo*** **(N=61)** Mediana de 1,4 meses (IC 95% 1,4 a 1,6) ***População total*** **(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. **(Abou-Alfa 2020[9a], p.5)**	O estudo não apresentou dados quanto à taxa de resposta completa. **Taxa de resposta objetiva parcial** **Avaliação pelo comitê independente** *Time point: até 24 meses* RR 3,47 (IC 95% 0,18 a 66,17) 2,4% (3/124) participantes do grupo ivosidenibe e nenhum (0/61) do grupo placebo apresentaram taxa de resposta objetiva parcial. **(Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, Table S2, p.19)**	**Qualidade de vida** *Time point: até 24 meses* <u>QLQ-C30 (ivosidenibe n=50; placebo n=9):</u> (escala 0-100, quanto maior melhor a qualidade de vida) Diferença do início do estudo (LS) em 24 meses de ivosidenibe *versus* 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). Diferenças minimamente importantes (DMI): dentro de uma faixa de 5 a 10 pontos como clinicamente significativas para todas as escalas (Musoro, 2023[11]). <u>QLQ-BIL21 (ivosidenibe n=48; placebo n=9):</u> (escala 0-100, maior pontuação indica maior gravidade dos sintomas) Diferença do início do estudo (LS) em 24 meses de ivosidenibe *versus* 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).

	3,8-7,6 meses) no grupo placebo (HR, 0,49; IC 95%, 0,34-0,70; P< 0,001)*. O método de tempo de falha estrutural com preservação de classificação (RPSFT) foi utilizado para reconstruir a curva de sobrevivência para pacientes que receberam placebo como se o cruzamento nunca tivesse ocorrido. A RPSFT pressupõe que o efeito do tratamento seja o mesmo para todos os pacientes, independentemente de quando o tratamento for administrado. A duração mediana do tratamento foi de 2,8 meses (variação de 0,1 a 34,4 meses) para o grupo ivosidenibe (n = 123) e de 1,6 meses (variação de 0 a 6,9 meses) para o grupo placebo (n = 59). **(Zhu, 2021[9b], p. 3-4)**			DMI: não há uma DMI específica e validada para o EORTC QLQ-BIL21. Com base no DMI do EORTC QLQ-C30, diferenças de aproximadamente 5 a 10 pontos em uma escala de 0 a 100 são frequentemente consideradas clinicamente relevantes. **(Zhu, 2021[9b], suplemento, eTable5, p. 18)** <u>EQ-5D-5L (ivosidenibe n=46; placebo n=9):</u> (escala 0-100, quanto maior melhor a qualidade de vida) 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. DM 7,40 (IC 95% 1,01 a 13,79). 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. **(NCT02989857, item 21)** Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento até o terceiro ciclo de tratamento.

				DMI: A estimativa EQ-VAS para DMI foi de 5 pontos tanto para melhora quanto para piora (Bourke, 2024[12]).

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; n: número de participantes; HR: Hazard Ratio; RR: Razão de risco. 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").
*Significância estatística

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

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
ClarIDHy (Zhu 2021 e NCT02989857)	*Frequência de qualquer evento* *Time point: até 48 meses* Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreram em 95,9% (118/123) dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% (56/59) do grupo placebo.* RR 1,01; IC 95%: 0,94 a 1,08 IC compatível com redução de 6% a um aumento de 8% do risco de quaisquer eventos adversos com o uso de ivosidenibe comparado ao placebo. *Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento até 48 meses. **(NCT02989857)**	*Frequência de eventos adversos graves* *Time point: até 48 meses* Foram observados eventos adversos graves em 35% (43/123) dos participantes no grupo ivosidenibe e 23,7% (14/59) no grupo placebo.* RR 1,47; IC 95%: 0,88 a 2,47 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. *Dados coletados do resultado postado no registro do protocolo do clinicaltrials para acompanhamento até 48 meses **(NCT02989857)**

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
	Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento no grupo ivosidenibe foram a náusea (51 [41%] pacientes) e a diarreia (43 [35%] pacientes). No grupo placebo também foram a náusea (17 [29%] pacientes) e a diarreia (10 [17%] pacientes). **(Zhu, 2021[9b], suplemento, eTable1, p. 13)**	A incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento foram de 50% (62/123) no grupo ivosidenibe e de 37% (22/59) no placebo. Os eventos adversos graves (grau ≥3) relacionados ao tratamento mais comuns no grupo ivosidenibe foram a ascite (11 [9%] pacientes) e a anemia (8 [7%] pacientes). No grupo placebo foram a hiponatremia (6 [10%] pacientes) e a ascite (4 [7%] pacientes). **(Zhu, 2021[9b], suplemento, eTable2, p. 15)** 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. **(Zhu, 2021[9b], p. 4)**

Legenda: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
● O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e por meio da Tabela 7 do documento 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 32 a 56. Os PARECERISTAS também descreveram narrativamente e por tabelas, e, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados. ● O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia do ivosidenibe comparado ao placebo provenientes do ECR ClarIDHy[9] e de um estudo observacional retrospectivo, que comparou o ivosidenibe a um esquema de quimioterápicos (Niger et al., 2025[10]). Os PARECERISTAS apresentaram os resultados de eficácia e segurança do ivosidenibe comparado ao placebo provenientes do ECR ClarIDHy[9]. ● Segundo a análise do PROPONENTE, os resultados do ClarIDHy[9] demonstraram que o ivosidenibe reduziu em 63% o risco de progressão da doença ou morte em comparação ao placebo em pacientes com colangiocarcinoma avançado com mutação IDH1 previamente tratados. Apesar de 70% de *crossover* no grupo placebo, a análise de sobrevida ajustada pelo método RPSFT evidenciou redução de 51% na mortalidade com ivosidenibe (SG ajustada de 10,3 *versus* 5,1 meses; p<0,001). O ivosidenibe também apresentou resultados favoráveis em sobrevida livre de progressão e qualidade de vida relacionada à saúde, com bom perfil de segurança. ● O PROPONENTE também incluiu um estudo observacional retrospectivo (Niger et al., 2025[10]), que avaliou pacientes com colangiocarcinoma avançado com mutação IDH1, tratados com ivosidenibe ou FOLFOX/CAPOX em segunda linha. Na análise exploratória pré-planejada, foram analisados 20 pacientes no grupo ivosidenibe (dos 46 que receberam ivosidenibe, 20 [43,5%] o fizeram em 2ª linha e foram incluídos nesta análise) e 41 pacientes no grupo controle histórico (FOLFOX/CAPOX em 2ª linha). Os principais resultados foram: ○ Na análise exploratória, o ivosidenibe apresentou maior sobrevida livre de progressão mediana em comparação à quimioterapia (4,1 versus 2,8 meses; HR: 0,47; IC 95%: 0,26–0,84). A sobrevida global mediana não foi alcançada no grupo ivosidenibe, enquanto foi de 9,1 meses no grupo FOLFOX/CAPOX (HR: 0,46; IC 95%: 0,22–0,96). Após ajuste por ponderação pela probabilidade inversa do tratamento

(IPTW), a sobrevida livre de progressão mediana foi de 6,9 versus 2,1 meses (HR: 0,36; IC 95%: 0,20–0,64), e a sobrevida global foi de 15,9 versus 9,0 meses (HR: 0,47; IC 95%: 0,23–0,96), no grupo ivosidenibe e FOLFOX/CAPOX, respectivamente.

    - As fragilidades identificadas no estudo observacional retrospectivo são inerentes ao desenho (ausência de randomização, potencial viés de seleção e de confusão residual). Além disso, embora 46 pacientes tenham recebido ivosidenibe, apenas 20 (43,5%) o fizeram em 2ª linha, sendo o subgrupo efetivamente comparável ao controle histórico. Essa redução amostral limita o poder estatístico das comparações e aumenta a incerteza dos efeitos estimados, ainda que o ajuste por IPTW tenha sido empregado para mitigar o viés de confusão.

- De acordo com a análise dos PARECERISTAS, os resultados do ClarIDHy[9] indicaram que:
    - A estimativa pontual para o desfecho **sobrevida global** foi de uma redução de 21% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 44% a um aumento de 12% do risco (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A mediana de sobrevida global foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe e 7,5 meses no grupo placebo.
    - A **sobrevida global foi ajustada** pelo método *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) para considerar o *crossover* de 70% dos pacientes originalmente alocados ao grupo placebo. Nessa análise ajustada, a mediana de sobrevida global foi de 5,1 meses (IC 95%, 3,8-7,6 meses) no grupo placebo, com a estimativa pontual indicando uma redução de 51% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 66% a 30% do risco (HR, 0,49; IC 95%, 0,34-0,70). O método RPSFT estima a sobrevida que esses pacientes teriam apresentado na ausência do tratamento após o *crossover* e pressupõe que o efeito do ivosidenibe seja constante, independentemente do momento de início do tratamento. Análises externas de sensibilidade, descritas por Prager et al., 2024[9o], utilizando diferentes especificações do RPSFT, produziram estimativas consistentes (HR variando entre 0,49 e 0,52). Entretanto, a análise por ponderação pela probabilidade inversa de censura (IPCW) apresentou menor precisão (HR 0,74; IC 95%: 0,35–1,56), sendo compatível tanto com benefício quanto com ausência de efeito. Embora as análises de sensibilidade com diferentes especificações do RPSFT tenham produzido estimativas consistentes, elas não permitem confirmar o pressuposto de efeito comum do tratamento, independentemente do momento de início. Essa limitação, somada à imprecisão da estimativa obtida por IPCW, mantém incerteza quanto à magnitude do benefício para a sobrevida global.

- A estimativa pontual para o desfecho de **sobrevida livre de progressão** foi de redução de 67% no risco de progressão, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 46% a 75% (HR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,54). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe e 1,4 meses no grupo placebo, indicando uma diferença entre os grupos de 1,3 meses.
- A estimativa pontual para a **taxa de resposta objetiva parcial** indicou aumento de 3,47 vezes no risco de resposta parcial no grupo ivosidenibe (RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17). Observou-se resposta parcial em 3/124 pacientes (2,4%) no grupo ivosidenibe e em 0/61 (0%) no grupo placebo. O estudo não relatou resultados quanto à taxa de resposta completa.
- Para o desfecho de **qualidade de vida,** avaliado pela escala **EQ-5D-5L** (na qual pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida), a diferença média entre os grupos foi de 7,40 pontos (IC 95%: 1,01–13,79). Embora a estimativa pontual supere o limiar de 5 pontos considerado como diferença minimamente importante para comparações intergrupos (Bourke, 2024[12]), o intervalo de confiança inclui valores inferiores a esse limiar, o que gera incerteza quanto à magnitude e à relevância clínica do benefício.
    - De forma complementar, a **qualidade de vida** foi avaliada por meio das escalas **QLQ-C30 e QLQ-BIL21**. Na escala QLQ-C30, o ivosidenibe demonstrou melhora na função, com diferença média de 12,3 pontos (IC 95%: 3,85–20,78), sugerindo um benefício potencialmente clinicamente relevante, uma vez que pontuações mais altas indicam melhor funcionamento. Entretanto, o intervalo de confiança inclui valores inferiores ao limiar de diferença minimamente importante, estimado entre 5 e 10 pontos (Musoro, 2023[11]), o que gera incerteza quanto à relevância clínica do efeito. Os domínios de dor (+4,1; IC 95%: −8,74 a 17,04) e perda de apetite (−3,7; IC 95%: −17,46 a 10,11) não atingiram significância estatística, nem relevância clínica (quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida). Na QLQ-BIL21 (quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida), específica para colangiocarcinoma, não foram observadas diferenças significativas em dor (+4,4; IC 95%: −5,82 a 14,55) e perda de apetite (−6,1; IC 95%: −15,34 a 3,12).
- A estimativa pontual para o desfecho de **eventos adversos graves** foi de um aumento de 47% na proporção de eventos adversos graves (grau ≥ 3), com intervalo de

confiança compatível com redução de 12% a um aumento de 147% (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). Os eventos adversos graves (grau ≥ 3) mais comuns no grupo ivosidenibe foram ascite e anemia; no grupo placebo, foram ascite e hiponatremia.

- A estimativa pontual para o desfecho **quaisquer eventos adversos** foi de um aumento de 1% na proporção de quaisquer eventos adversos, com intervalo de confiança compatível com redução de 6% a um aumento de 8% (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08). Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns de grau 1 a 2 foram náusea e diarreia em ambos os grupos.

- Não foram identificados estudos experimentais comparativos entre o ivosidenibe e outras terapias ativas que atendam aos componentes da PICO deste relatório.
- O resultado do desfecho de quaisquer eventos adversos foi atualizado no registro do estudo e esta análise (UAT 219), sem impacto nas estimativas de efeito. A taxa de resposta objetiva foi reclassificada como taxa de resposta objetiva parcial. Na análise anterior (UAT 148), a taxa de resposta objetiva havia sido classificada como parcial ou completa; contudo, a análise dos dados da Tabela S2 do suplemento (Abou-Alfa 2020[9a], p. 19) evidencia que ocorreram apenas respostas parciais.
- Não foram identificadas atualizações nos resultados do estudo ClarIDHy[9] em relação aos resultados apresentados e discutidos na análise anterior (UAT 148).

8.5.3 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
Ferramenta	"ECRs: Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (48). Estudo observacional – coorte com grupo comparador: Risk of Bias in Non-randomized Studies - of	Adequado	Ferramentas da Cochrane (RoB versão 1.0[13] e 2.0[14] de forma complementar).

	Interventions (ROBINS-I) (49)” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 29]		
Revisores envolvidos	“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 – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 29]	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	“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 – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 29]	Adequado	Dois revisores

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
● O PROPONENTE utilizou a ferramenta Cochrane de risco de viés (Risk of Bias, RoB 2.0[14]) para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés do ensaio clínico randomizado. Para o estudo observacional incluído, o proponente utilizou a ferramenta ROBINS-I. ● O PROPONENTE apresentou a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés realizada por dois revisores de forma independente, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância. ● Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés do ensaio clínico utilizando as ferramentas RoB 1.0[13] e, subsequentemente, a RoB 2.0[14]. A escolha por aplicar as duas versões da ferramenta se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão

2 (RoB 2.0). A RoB 2.0, quando aplicada isoladamente, avalia apenas o viés de relato seletivo dentro de um estudo (ou seja, se os pesquisadores relataram apenas os desfechos ou análises que favorecem o resultado esperado). Ela não avalia integralmente o viés de relato seletivo entre os estudos (ou seja, se estudos com resultados negativos ou nulos permaneceram não publicados). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta ainda é pouco utilizada na prática e o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode resultar em uma avaliação incompleta. A avaliação com a versão 2 da ferramenta da Cochrane (RoB 2.0) está apresentada no Apêndice I.

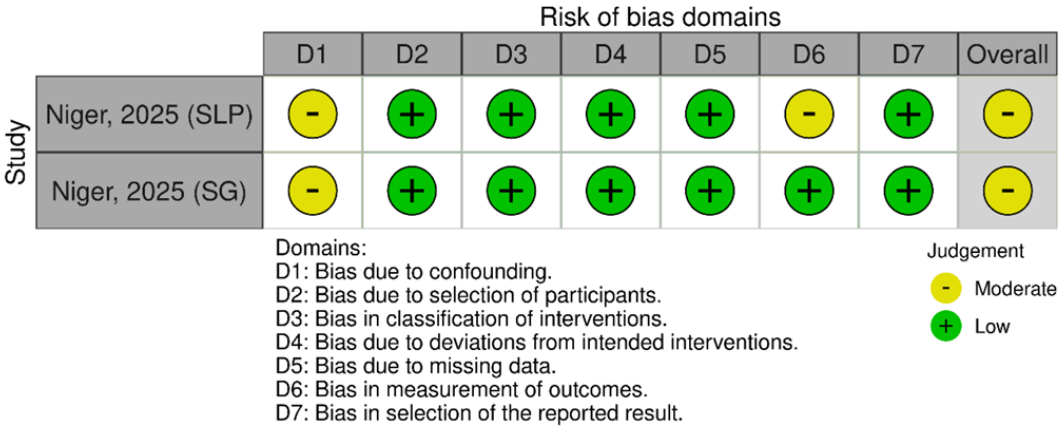
- A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada pelos PARECERISTAS em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*[7] e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos[1] e de revisões sistemáticas[2]. Para a resolução dos conflitos, foi adotado o consenso ou um terceiro revisor foi adicionado.

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



Figura 10. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (48) SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.



[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 71-72].

Quadro 20. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

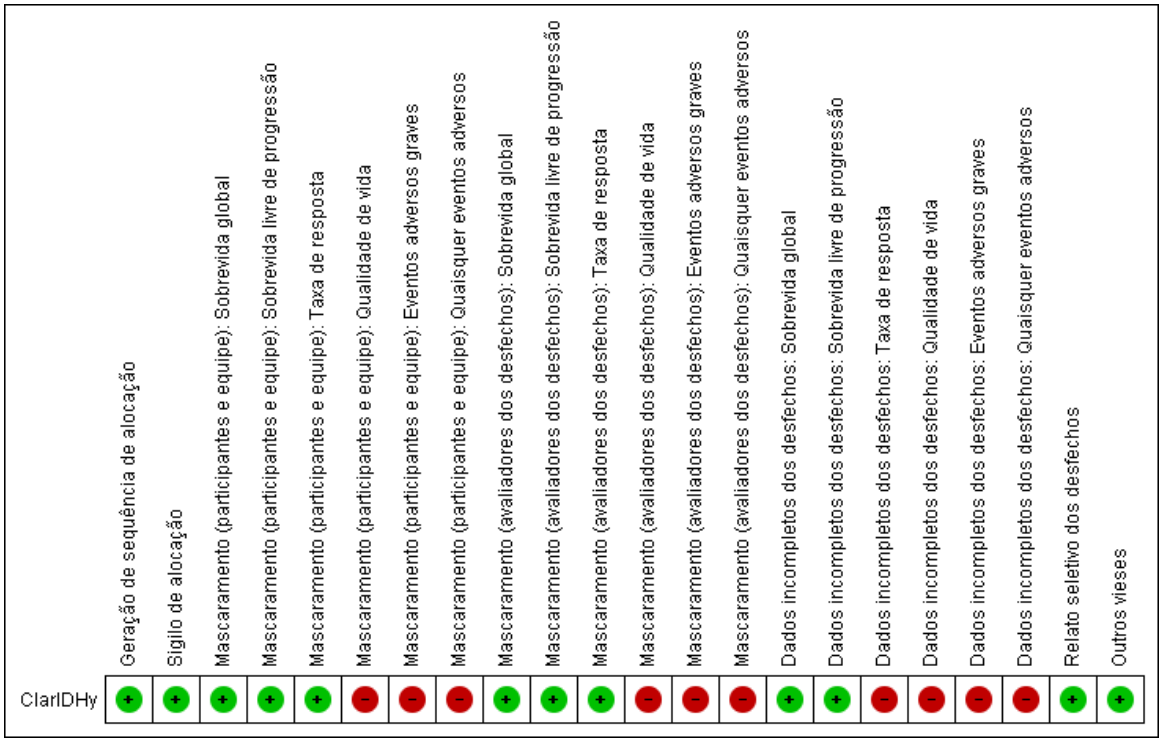
Estudo / domínio		**ClarIDHy[9]** **(Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*Patients were randomly assigned (2:1) to ivosidenib or matched placebo, with a block size of 6, and stratified by number of previous systemic treatment regimens 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	**Sobrevida global**	**BAIXO RISCO** *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.

	Sobrevida livre de progressão	**BAIXO RISCO** Idem acima
	Taxa de resposta	**BAIXO RISCO** Idem acima
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** 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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Idem acima
	Quaisquer eventos adversos	**ALTO RISCO** Idem acima
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	**Sobrevida global**	**BAIXO RISCO** *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 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."* **[Zhu 2021[9b], p. 3]** Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.
	Sobrevida livre de progressão	**BAIXO RISCO** Citação: *"The primary endpoint was progression-free survival as assessed by the central IRC based on RECIST version 1.1 assessment. Progression-free survival was defined as the time from the date of randomisation to the date of first documentation of disease progression or death owing to any cause, whichever occurred first".* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento desse desfecho foi descrito e parece adequado.
	Taxa de resposta	**BAIXO RISCO** *Citação: "objective response rate by RECIST version 1.1; duration of response and time to response (assessed by the investigator and IRC)".* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento desse desfecho foi descrito e parece adequado.
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]**

		Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Idem acima
	Quaisquer eventos adversos	**ALTO RISCO** Idem acima
Dados incompletos dos desfechos	**Sobrevida global**	**BAIXO RISCO** *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up.* *Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar do alto número de perdas, 88% (136/154) foram mortes, desfecho esperado pelo estudo dada a condição clínica estudada.
	Sobrevida livre de progressão	**BAIXO RISCO** Idem acima
	Taxa de resposta	**ALTO RISCO** *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up.* *Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** 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.
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Idem acima
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up.* *Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** *"Treatment-emergent adverse events leading to study drug discontinuation occurred for 9 patients (7%) in the ivosidenib group vs 5 patients (8%) in the placebo group."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** 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. Descontinuação por eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 9 (7%)pacientes no grupo ivosidenibe e em 5 (8%) no grupo placebo.

	Quaisquer eventos adversos	**ALTO RISCO** Idem acima
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: O protocolo do estudo foi registrado (NCT02989857) de maneira prospectiva e os desfechos planejados foram relatados.
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: Não foram identificadas outras fontes de viés.

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



Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
• Segundo o PROPONENTE, o risco de viés global foi considerado alto para todos os desfechos avaliados no ECR ClarIDHy[9]. O principal fator associado a esse risco foi a perda de seguimento de uma proporção importante da amostra, com potencial geração de viés de atrito. Na avaliação da qualidade da evidência do estudo Niger et al., 2025[10], o PROPONENTE classificou o risco de viés como moderado pela ferramenta ROBINS-I, por se tratar de um estudo

observacional retrospectivo com controle histórico, o que pode gerar viés de confundimento. Os resultados da avaliação da qualidade foram relatados no do documento 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 51 a 53, e no Anexo 2, páginas 71 a 72.

- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1.0 e 2.0), consideraram o estudo com alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (desfechos de segurança e qualidade de vida), mascaramento de avaliadores (desfechos de segurança e qualidade de vida) e dados incompletos (desfechos de segurança, taxa de resposta e qualidade de vida).
- Ambos PROPONENTE e PARECERISTAS penalizaram o estudo ClarIDHy[9] pela alta quantidade de perdas de participantes que afetaram os desfechos de segurança, taxa de resposta e qualidade de vida.
- Não foram apresentadas diferenças quanto à avaliação da qualidade metodológica/risco de viés do ECR ClarIDHy[9] em relação às avaliações apresentadas e discutidas na análise anterior (UAT 148).

8.5.4 CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS

Quadro 21. 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.

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
SLP							
1	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA
SG							
1	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA

Fonte: elaboração própria. CCA: colangiocarcinoma; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global. [a]Embora o ajuste por IPTW tenha equilibrado as variáveis basais mensuradas, o uso de um comparador histórico introduz um risco de confundimento residual devido a mudanças temporais nas práticas clínicas entre os períodos de 2013 e 2025, o que impede a classificação de baixo risco. Além disso, é um estudo observacional retrospectivo com dados do controle baseado em uma coorte histórica. Importante mencionar que, no GRADE, a evidência indireta não deve ser rebaixada automaticamente porque o estudo usa um controle histórico. A população é compatível com a PICO (pacientes com CCA com mutação *IDH1*). A intervenção (ivosidenibe) corresponde à intervenção de interesse. O comparador (quimioterapia utilizada na prática clínica) é um tratamento utilizado na prática clínica para essa população. Os desfechos avaliados são clinicamente relevantes.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 74-75].

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

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

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

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com ivosidenibe				
Sobrevida global *Time-point: até 36 meses*	820 por 1.000	**742 por 1.000** (617 para 853)	**HR 0,79** (0,56 a 1,12)	187 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[a]	Ivosidenibe pode aumentar a 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 *Time-point: até 24 meses*	820 por 1.000	**469 por 1.000** (348 para 603)	**HR 0,37** (0,25 a 0,54)	185 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ivosidenibe aumenta a sobrevida livre de progressão quando comparado ao placebo. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SLP foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe *versus* 1,4 meses no grupo placebo.
Taxa de resposta objetiva *Time-point: até 24 meses*	-	-	**RR 3,47** (0,18 a 66,17)	185 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[b,c]	O ivosidenibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na taxa de resposta objetiva parcial, sendo que 3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum do grupo placebo (0/61) apresentaram taxa de resposta objetiva parcial.
Qualidade de vida **EQ-5D-5L** (0-100, quanto maior, melhor) *Time-point: 24 meses*	A diferença média do início ao final do estudo é de 4,6 [desvio padrão, DP 13,48] para ivosidenibe e -2,8 [DP 7,76] para placebo no início do terceiro ciclo de tratamento.		**DM 7,40 mais alto** (1,01 a 13,79 mais alto)	55 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[c,d]	O ivosidenibe pode melhorar a qualidade de vida quando comparado ao placebo.
Eventos adversos graves *Time-point: até 48 meses*	237 por 1.000	**346 por 1.000** (209 para 586)	**RR 1,47** (0,88 a 2,47)	182 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ Baixa[b,c]	Ivosidenibe pode resultar em um aumento na proporção de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.

Quaisquer eventos adversos *Time-point: até 48 meses*	949 por 1.000	**959 por 1.000** (892 para 1.000)	**RR 1,01** (0,94 a 1,08)	182 (1 ECR)	⊕⊕⊕◯ Moderada[c]	É provável que o ivosidenibe tenha pouco ou nenhum efeito na proporção de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo. Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso.

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

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

Explicações
a. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de dois níveis).
b. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução, não efeito ou aumento de eventos (redução de um nível).
c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (desfechos de segurança, qualidade de vida e taxa de resposta); de viés de performance e detecção (desfechos de segurança e qualidade de vida) (redução de um nível).
d. Imprecisão: intervalo de confiança de 95% cruza o limiar de diferença minimamente significativo da escala de qualidade de vida, definido em 5 pontos para comparações intergrupos (Bourke, 2024[12]). (redução de um nível).

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
● O PROPONENTE julgou que a certeza da evidência foi moderada para todos os desfechos avaliados no estudo ClarIDHy[9], com rebaixamento de um nível em razão das limitações metodológicas do estudo. Para o estudo observacional retrospectivo comparativo, o PROPONENTE também classificou a certeza da evidência como moderada, devido às limitações metodológicas relacionadas ao uso de controle histórico, e não por rebaixamento automático decorrente da avaliação do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I. ● Os PARECERISTAS consideraram a evidência de certeza variando de baixa a alta, devido a limitações metodológicas (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e imprecisão. O desfecho sobrevida livre de progressão 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 aproximadamente 1 mês. ● É importante destacar que a evidência considerada foi obtida em um único estudo, e todas as informações disponíveis sobre os desfechos são em relação ao placebo, e não a outras opções terapêuticas. ● Não foram apresentadas diferenças quanto à avaliação da certeza da evidência do ECR ClarIDHy[9] em relação às avaliações apresentadas e discutidas na análise anterior (UAT 148).

8.6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
Análise da proposta (PROPONENTE)
"O CCA é uma neoplasia ultrarrara e agressiva, caracterizada por um prognóstico desfavorável e baixa sobrevida. O subgrupo específico IDH1 compreende uma população ainda mais restrita e particular, para a qual não existe, atualmente, uma alternativa de tratamento específica. [...] 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. (50,51) 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. 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 – método RPSFT para correção do grupo placebo – evidenciou uma redução de 51% na mortalidade com ivosidenibe, reforçando a eficácia da terapia em prolongar a sobrevida dos pacientes. [...]

O desfecho de qualidade de vida é fundamental no cenário de cuidados não curativos. Nesse contexto, o ivosidenibe demonstrou um benefício clínico significativo ao preservar ou elevar os índices de qualidade de vida em comparação ao placebo. [...] A qualidade dos dados foi avaliada como moderada, considerando o alto risco de viés devido à perda de seguimento.

[...] Além do ECR, foi incluído um estudo de mundo real (52) comparando o ivosidenibe aos regimes FOLFOX/CAPOX, atuais padrões da prática clínica, em segunda linha de tratamento do CCA localmente avançado ou metastático. O ivosidenibe demonstrou superioridade estatística em eficácia, proporcionando uma redução de 53% no risco de morte em comparação com o FOLFOX (HR: 0,47 [IC 95%: 0,23 a 0,96]; p-valor=0,04). Os resultados de efetividade corroboram com os dados obtidos nos ECRs ClarIDHy (dados do ivosidenibe) e ABC-06 (dados do FOLFOX). Quanto à segurança, o ivosidenibe apresentou perfil favorável e eventos adversos manejáveis, em linha com o observado no ECR ClarIDHy. (52)

[...] A inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS representa um avanço significativo no cuidado de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, com IDH1 mutado, que já foram tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Essa população é particularmente desafiadora, uma vez que se trata de pacientes a partir da segunda linha de tratamento em um câncer raro, caracterizado por seu prognóstico desfavorável e dificuldade de acesso a terapias direcionadas."

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 56-59]

Análise da proposta (PARECERISTAS)

As evidências clínicas são oriundas de um ECR (ClarIDHy[9]), que avaliou a eficácia e a segurança do ivosidenibe *versus* placebo, em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 e que já receberam pelo menos uma linha de tratamento.

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

- A estimativa pontual para o desfecho **sobrevida global** foi de uma redução de 21% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 44% a um aumento de 12% do risco (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A mediana de sobrevida global foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe e 7,5 meses no grupo placebo. A certeza da evidência

foi classificada como baixa devido à imprecisão da estimativa, cujo intervalo de confiança abrange desde uma redução importante até um aumento do risco de morte.

    - A sobrevida global foi ajustada pelo método *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) para considerar o *crossover* de 70% dos pacientes originalmente alocados ao grupo placebo. Nessa análise ajustada, a mediana de sobrevida global foi de 5,1 meses (IC 95%, 3,8-7,6 meses) no grupo placebo, com a estimativa pontual indicando uma redução de 51% no risco de morte, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 66% a 30% do risco (HR, 0,49; IC 95%, 0,34-0,70). O método RPSFT estima a sobrevida que esses pacientes teriam apresentado na ausência do tratamento após o *crossover* e pressupõe que o efeito do ivosidenibe seja constante, independentemente do momento de início do tratamento. Análises externas de sensibilidade, descritas por Prager et al., 2024[9o], utilizando diferentes especificações do RPSFT, produziram estimativas consistentes (HR variando entre 0,49 e 0,52). Entretanto, a análise por ponderação pela probabilidade inversa de censura (IPCW) apresentou menor precisão (HR 0,74; IC 95%: 0,35–1,56), sendo compatível tanto com benefício quanto com ausência de efeito. Embora as análises de sensibilidade com diferentes especificações do RPSFT tenham produzido estimativas consistentes, elas não permitem confirmar o pressuposto de efeito comum do tratamento, independentemente do momento de início. Essa limitação, somada à imprecisão da estimativa obtida por IPCW, mantém incerteza quanto à magnitude do benefício para a sobrevida global.

- A estimativa pontual para o desfecho de **sobrevida livre de progressão** foi 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). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 2,7 meses no grupo ivosidenibe e 1,4 meses no grupo placebo, indicando uma diferença entre os grupos de 1,3 meses. A certeza da evidência foi classificada como alta.
- A estimativa pontual para a **taxa de resposta objetiva parcial** indicou aumento de 3,47 vezes no risco de resposta parcial no grupo ivosidenibe (RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17). Observou-se resposta parcial em 3/124 pacientes (2,4%) no grupo ivosidenibe e em 0/61 (0%) no grupo placebo. O estudo não relatou resultados quanto à taxa de resposta completa. A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão da estimativa.

- Para o desfecho de **qualidade de vida,** avaliado pela escala **EQ-5D-5L** (na qual pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida), a diferença média entre os grupos foi de 7,40 pontos (IC 95%: 1,01–13,79). Embora a estimativa pontual supere o limiar de 5 pontos considerado como diferença minimamente importante para comparações intergrupos (Bourke, 2024[12]), o intervalo de confiança inclui valores inferiores a esse limiar, o que gera incerteza quanto à magnitude e à relevância clínica do benefício.
    - De forma complementar, a **qualidade de vida** foi avaliada por meio das escalas **QLQ-C30 e QLQ-BIL21**. Na escala QLQ-C30, o ivosidenibe demonstrou melhora na função, com diferença média de 12,3 pontos (IC 95%: 3,85–20,78), sugerindo um benefício potencialmente clinicamente relevante, uma vez que pontuações mais altas indicam melhor funcionamento. Entretanto, o intervalo de confiança inclui valores inferiores ao limiar de diferença minimamente importante, estimado entre 5 e 10 pontos (Musoro, 2023[11]), o que gera incerteza quanto à relevância clínica do efeito. Os domínios de dor (+4,1; IC 95%: −8,74 a 17,04) e perda de apetite (−3,7; IC 95%: −17,46 a 10,11) não atingiram significância estatística, nem relevância clínica (quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida). Na QLQ-BIL21 (quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida), específica para colangiocarcinoma, não foram observadas diferenças significativas em dor (+4,4; IC 95%: −5,82 a 14,55) e perda de apetite (−6,1; IC 95%: −15,34 a 3,12).
- A estimativa pontual para o desfecho de **eventos adversos graves** foi de um aumento de 47% na proporção de eventos adversos graves (grau ≥ 3), 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 classificada como baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão da estimativa. Os eventos adversos graves (grau ≥ 3) mais comuns no grupo ivosidenibe foram ascite e anemia; no grupo placebo, foram ascite e hiponatremia.
- A estimativa pontual para o desfecho **quaisquer eventos adversos** foi de um aumento de 1% na proporção de quaisquer eventos adversos, com intervalo de confiança compatível com redução de 6% a um aumento de 8% (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08). Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso. A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas. Os eventos adversos mais comuns de grau 1 a 2 foram náusea e diarreia em ambos os grupos.
- Não foram identificados estudos experimentais comparativos entre o ivosidenibe e outras terapias ativas que atendam aos componentes da PICO deste relatório.

Limitações	
PROPONENTE	**Análise da proposta (PARECERISTAS)**
"Duas principais limitações se destacam. A primeira é o crossover, no entanto, 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. Lembrando que os resultados no estudo ClarIDHy foram 10,3 meses com o uso de ivosidenibe, e os pacientes estavam em estágios mais avançados (50% em 2ª linha, 50% em 3ª linha, em comparação com 100% em 2ª linha no ABC-06). É relevante mencionar que a submissão ao NICE utilizou uma comparação indireta, a qual foi aceita. Além disso, um estudo observacional foi incluído para melhor comparação ao que é realizado na prática clínica, apresentando melhores resultados para o ivosidenibe em comparação com o FOLFOX: resultado da mediana de SG foi de 15,9 meses para o grupo ivosidenibe e 9,0 meses para o grupo FOLFOX/CAPOX1, com redução de 53% no risco	As evidências clínicas são oriundas de um único ECR avaliando ivosidenibe comparado ao placebo (ClarIDHy[9]). 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. 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 à escrita do artigo.

de morte, com significância estatística (p-valor=0,04).” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 58]	
Conclusões	
PROPONENTE	**Análise da proposta (PARECERISTAS)**
“Diante do exposto, acreditamos que a incorporação do ivosidenibe trará um valor clínico expressivo e significativo para o tratamento desses pacientes, que frequentemente enfrentam opções limitadas e uma alta carga de morbidade. Considerando este cenário, aliado aos resultados das avaliações econômicas apresentadas nos documentos correspondentes, entendemos que a inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS irá não apenas atender a uma necessidade médica, mas também agregar um valor clínico substancial ao cuidado de pacientes com CCA avançado ou metastático com mutação IDH1, oferecendo uma abordagem mais eficaz e personalizada para essa população vulnerável.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginaS 58-59]	As evidências são oriundas de um ECR (ClarIDHy[9]) que **comparou o ivosidenibe ao placebo** em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1, em segunda ou terceira linha de tratamento. **O ECR** possui certeza de evidência variando de alta a baixa. ● O 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 (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A certeza de evidências foi classificada como baixa. ● O 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 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). A certeza da evidência foi classificada como alta.

	● O ivosidenibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na **taxa de resposta objetiva parcial**, sendo que 3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum do grupo placebo (0/61) apresentaram taxa de resposta objetiva parcial (RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17). A certeza da evidência foi classificada como baixa. ● O ivosidenibe pode melhorar a **qualidade de vida** quando comparado ao placebo (**EQ-5D-5L;** DM 7,40; IC 95%: 1,01–13,79). A certeza da evidência foi classificada como baixa. ● O ivosidenibe pode resultar em um aumento na proporção de **eventos adversos graves** quando comparado ao placebo (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi classificada como baixa. ● É provável que o ivosidenibe tenha pouco ou nenhum efeito na proporção de **quaisquer eventos adversos** quando comparado ao placebo (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08). Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso. A certeza da evidência foi classificada como moderada. O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.

	Não foram encontrados estudos avaliando diretamente o ivosidenibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Sem comentários

8.7 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	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
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Sem comentários adicionais

9. 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[3] 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 *lifetime* (40 anos), na perspectiva da ANS, em ciclos semanais, sendo que os pacientes podem transitar entre três estados: sobrevida livre de progressão, progressão e morte. • A comparação foi feita com o esquema FOLFOX (ácido folínico/leucovorina + fluorouracila/5-FU + oxaliplatina). • A efetividade foi medida em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG), com base nos dados clínicos do ensaio ClarIDHy[9]. Para o comparador FOLFOX, as medidas de utilidade foram extraídas do estudo observacional Niger et al, 2025[10] e do ensaio clínico de braço único ABC-06, 2021[15]. • A análise incluiu custos do medicamento (ivosidenibe ou do esquema FOLFOX), custo de administração, custos relacionados a eventos adversos e fim de vida. • A análise apresenta fragilidades metodológicas relevantes, especialmente a ausência de estudos de comparação direta entre as tecnologias avaliadas, o que pode comprometer a validade das estimativas de efeito. Além disso, as estimativas de custos de eventos adversos e de fim de vida podem não capturar adequadamente a variabilidade clínica e assistencial, introduzindo incerteza adicional aos resultados identificados.

9.1 MÉTODOS

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 26.**

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	"A perspectiva do modelo foi a do Sistema Suplementar de Saúde (SSS)."	Adequado

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 12]	
Horizonte temporal	"Considerando que a idade média dos pacientes no estudo ClarIDHy é de 61 anos (2,3), o modelo adota um horizonte temporal de lifetime, definido como 40 anos." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 15]	Adequado
População-alvo	"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." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 12]	Adequado
Tecnologia	"Ivosidenibe" [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 10]	Adequado
Comparador	"Considerando a ausência de comparações diretas com o ivosidenibe e o fato de não existir terapia alvo-direcionada específica estabelecida neste cenário, o regime FOLFOX foi adotado como comparador para refletir a prática clínica. Complementarmente, realizou-se análise de cenário utilizando placebo, representando o BSC." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 10]	Adequado
Taxa de desconto anual	"5% ao ano para custos e desfechos" [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 10]	Adequado
Desfechos de saúde	"Os desfechos clínicos considerados foram mensurados em termos de anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 15]	Adequado
Mensuração da efetividade	"Os dados de efetividade foram baseados no estudo ClarIDHy (2,3), Niger et al., 2025 (4) e estudo ABC-06 (5)." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 11] "Os dados de SLP e SG de ivosidenibe e BSC foram obtidos a partir do estudo ClarIDHy (2,3)." "Os dados de SLP e SG do FOLFOX foram obtidos a partir do estudo Niger et al., 2025 (4) para o cenário base aplicando as razões de risco (hazard ratio [HR]) versus ivosidenibe, reportada em Niger et al., 2025 (4), utilizando os resultados da análise univariada, às	Parcialmente adequado As estimativas para o comparador FOLFOX foram obtidas de evidência de comparação indiretas (Niger et al., 2025[10]) ou de ensaio clínico aberto, que comparou o FOLFOX aos cuidados usuais (controle ativo de sintomas) (ABC-06,

	curvas de SG e SLP do ivosidenibe obtidas a partir do estudo ClarIDHy (2,3).” “No cenário alternativo, os dados de SLP e SG do FOLFOX foram obtidos a partir do estudo ABC-06, pois, como mencionado anteriormente, a inclusão de populações heterogêneas e a falta de análises específicas por subtipo de câncer limitam a aplicabilidade direta dos resultados do ABC-06 para pacientes com mutação IDH1 R132.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, páginas 17-18]	2021[15]). Ambas as fontes apresentam limitações que podem comprometer a comparabilidade e aumentar a incerteza dos resultados da avaliação econômica.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	“Baseados nos dados do estudo ClarIDHy, através do instrumento EuroQol 5 Dimension (EQ-5D).” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 11]	Adequado
Estimativa de recursos e custos	“Custos médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte).” “O custo de aquisição de ivosidenibe foi baseado no preço de fábrica ICMS 18% (PF 18%), reportados pela CMED em maio de 2026. (6) Além disso, foi considerado a aplicação do desconto comercial proposto para o cenário a ser praticado. Para o custo do esquema FOLFOX foi considerado o custo médio dos medicamentos que compõem o regime terapêutico, calculado a partir dos respectivos preços de referência reportados pela CMED. (6)” “Os custos de recursos médicos e administração dos medicamentos foram estimados com base na CBHPM 2018 Porte 2024. (7) ” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 11] “Para estimar os recursos médicos necessários para o manejo de EAs e de fim de vida dos pacientes com CCA, foi desenvolvido um microcusteio detalhado, baseado em estudos da literatura. (15) Esse processo envolveu a identificação e quantificação minuciosa de todos os recursos utilizados no tratamento, incluindo consultas médicas, exames laboratoriais, procedimentos de imagem, medicamentos, internações hospitalares e quaisquer outras intervenções pertinentes. ” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 22]	Parcialmente adequado A estimativa de recursos médicos necessários para o manejo de eventos adversos e cuidados de fim de vida foi baseada em um estudo da literatura (Duarte, 2023[16]) e consulta a especialistas. Além disso, foi realizada por meio de microcusteio, devendo ser avaliada com cautela, pois a seleção e a quantificação dos recursos podem variar conforme as características dos pacientes, as práticas assistenciais e o contexto de atenção à saúde.
Unidade monetária	Real (R$)	Adequado
Método de modelagem	“A avaliação econômica foi construída com um modelo de Markov, em abordagem de sobrevida	Adequado

	particionada e em ciclos semanais. [...] O modelo é composto por três estados de saúde entre os quais os pacientes podem transitar nos estados “livre de progressão”, “progressão” e “morte” [...]. A população-alvo ingressa no modelo no estado de saúde de sobrevida livre de progressão (SLP) recebendo ivosidenibe, FOLFOX ou BSC. Em cada ciclo, os pacientes no estado de saúde livre de progressão podem permanecer neste estado, progredir para o estado de progressão da doença ou vir a óbito, enquanto os pacientes no estado progressão da doença podem permanecer neste estado ou morrer. A morte é um estado de saúde absortivo que abrange mortes por câncer e causas não oncológicas. Como este modelo é baseado em sobrevida particionada, a proporção de pacientes com CCA avançado alocados em cada estado de saúde é determinada pela área sob as curvas de SLP e sobrevida global (SG).” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 14-15]	
Pressupostos do modelo	● “O padrão de utilização de recursos para o manejo de EAs foi estabelecido com base na opinião de especialistas. ● Para a extrapolação das curvas de SLP e SG de ivosidenibe e do FOLFOX, optou-se pelas curvas de distribuição log-normal e log-logística. Essa escolha foi fundamentada não apenas na adequação visual, mas também nos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), 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.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 11]	Parcialmente adequado A ausência de evidências robustas de eficácia e segurança limitam a confiança nas estimativas de custo-efetividade.
Métodos analíticos	“Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística e probabilística. Em relação a determinística, foi implementada por meio da substituição de cada input do caso base por seu limite inferior ou limite superior. Os principais parâmetros com maior impacto na RCEI foram apresentados em um diagrama de tornado. Para a taxa de desconto, foi variada entre 0% e 10%, conforme recomendação da Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (1).” “Os resultados probabilísticos são apresentados para refletir a incerteza de todos os parâmetros do modelo simultaneamente. Isso é feito por meio da amostragem aleatória de todos os parâmetros a partir	Adequado

	de suas próprias distribuições para um número suficiente de simulações (1.000 iterações). A correlação entre parâmetros individuais é considerada antes da amostragem de parâmetros, a fim de reduzir a influência de parâmetros correlacionados. Sempre que possível, as distribuições dos parâmetros foram estimadas a partir das fontes de dados utilizadas. Quando essas informações não estavam disponíveis, foi estimada uma distribuição subjacente sensível, a partir da qual se supõe que o valor de entrada foi obtido (erro padrão de aproximadamente 20%).” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 16]	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo	Adequado

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Mensuração da efetividade: ● As estimativas referentes ao comparador FOLFOX foram obtidas a partir de uma comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e de um ensaio clínico aberto que comparou o FOLFOX aos cuidados usuais, definidos como controle ativo de sintomas (ABC-06, 2021[15]). Ambas as fontes apresentam limitações que podem comprometer a comparabilidade e aumentar a incerteza dos resultados da avaliação econômica. ● No estudo ABC-06[15], o status mutacional de IDH1 não foi avaliado, o que limita a aplicabilidade direta de seus resultados à população com colangiocarcinoma portadora dessa mutação. Além disso, por se tratar de um estudo aberto, sem mascaramento, a avaliação dos desfechos pode ter sido influenciada por vieses de detecção e de desempenho. ● Quanto ao estudo observacional comparativo de Niger et al., 2025[10], destacam-se as limitações inerentes ao seu delineamento, incluindo a ausência de randomização e o potencial para vieses de seleção e confusão residual. Embora 46 pacientes tenham recebido ivosidenibe, apenas 20 (43,5%) foram tratados em segunda linha, constituindo o subgrupo efetivamente comparável ao controle histórico. Essa redução no tamanho amostral limita a precisão das estimativas e aumenta a incerteza das comparações. Estimativas de recursos e custos: ● Os custos foram estimados sob a perspectiva da saúde suplementar, abrangendo os custos diretos relacionados ao tratamento, custos com eventos adversos e fim de vida (consultas médicas, exames laboratoriais, procedimentos de imagem, medicamentos, internações

hospitalares e quaisquer outras intervenções pertinentes). Os valores dos medicamentos foram obtidos com base na tabela CMED de abril de 2026 (PF com ICMS de 18%). Os custos de recursos médicos e administração dos medicamentos foram estimados com base na CBHPM 2018, Porte 2024.

- O PROPONENTE realizou uma análise de microcusteio, baseada em um estudo da literatura (Duarte, 2023[16]) e opinião de especialistas, para estimar o padrão de utilização de recursos no manejo de eventos adversos e nos cuidados de fim de vida. Essas estimativas devem ser avaliadas com cautela, uma vez que a seleção e a quantificação dos recursos utilizados podem influenciar os custos projetados e, consequentemente, a robustez e a validade dos resultados da análise de custo-efetividade. Essa questão é particularmente relevante em contextos clínicos complexos, como o tratamento do colangiocarcinoma metastático, nos quais a utilização de recursos pode variar conforme as características dos pacientes, as práticas assistenciais e o contexto de atenção à saúde.

Pressupostos do modelo:

- Os PARECERISTAS ressaltam a incerteza em torno dos efeitos sobre a sobrevida global, eventos adversos, qualidade de vida e taxa de resposta tumoral impacta negativamente a confiabilidade dos resultados. A ausência de comparações diretas 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.

Métodos analíticos:

- 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. As variáveis de maior impacto sobre a razão de custo-efetividade incremental, em relação ao caso base com o desconto proposto aplicado, foram a sobrevida global do FOLFOX, a sobrevida global do ivosidenibe e o custo do ivosidenibe.

9.2 RESULTADOS

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	O PROPONENTE apresentou os parâmetros de custo e utilização de recursos utilizados na análise de custo-efetividade. Os parâmetros	Adequado

	estão descritos tanto no dossiê apresentado quanto na planilha em anexo.	
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	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 considerando o modelo adotado, porém com ressalva. O modelo adotado é metodologicamente adequado, mas a validade de suas estimativas de custo-efetividade é comprometida pelas fragilidades nas medidas de efeito empregadas. As estimativas referentes ao FOLFOX foram derivadas de duas fontes: uma comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e um ensaio clínico aberto que comparou a FOLFOX a cuidados usuais (ABC-06, 2021[15]). Nenhuma das fontes estabelece comparação direta com o ivosidenibe. As fragilidades das fontes de efeito comprometem a comparabilidade entre as tecnologias e aumentam a incerteza dos resultados da avaliação econômica.
Análise de sensibilidade	"Os resultados da análise de sensibilidade determinística das comparações entre ivosidenibe e FOLFOX [...] Os dados de SG do FOLFOX, ivosidenibe e custo do ivosidenibe foram as variáveis com maior impacto em relação ao resultado da RCUI em relação ao caso base com o desconto proposto aplicado." "A análise de cenário demonstrou que variações no preço da tecnologia resultam em mudanças proporcionais nos resultados econômicos, sendo possível observar a aproximação do ICER a valores compatíveis com tecnologias previamente incorporadas para condições de gravidade semelhante, sem comprometer a previsibilidade do impacto orçamentário." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 27-31]	Adequado
Caracterização da heterogeneidade	Não apresentado	-

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
● Em relação à UAT 148, a estrutura do modelo foi alterada quanto ao comparador: enquanto na UAT 148 considerou-se os cuidados usuais (melhor tratamento de suporte), nesta nova submissão considerou-se a terapia ativa FOLFOX. ● Adicionalmente, nesta nova submissão, foi realizada uma análise de microcusteio, com estimativa dos custos de eventos adversos e de cuidados de fim de vida, conforme os dados de custo da CBHPM 2018 – Porte 2024. ● Nesta atualização, o PROPONENTE aplicou ainda um desconto de 36,4% ao ivosidenibe sobre o preço de fábrica com ICMS de 18% da CMED (de R$ 105.807,25 para R$ 67.302,62). ● Contudo, apesar dessas atualizações, existem ressalvas importantes quanto ao modelo adotado, devido às fragilidades nas medidas de efeito empregadas. As estimativas referentes ao FOLFOX foram derivadas de duas fontes: uma comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e um ensaio clínico aberto que comparou a FOLFOX a cuidados usuais (ABC-06, 2021[15]). Nenhuma das fontes estabelece comparação direta com o ivosidenibe. As fragilidades das fontes de efeito comprometem a comparabilidade entre as tecnologias e aumentam a incerteza dos resultados da avaliação econômica.

Parâmetros	Ivosidenibe	FOLFOX	Diferença de custos
Estudo observacional comparativo[10]			
Tratamento SEM desconto	R$ 644.359	R$ 52.170	R$ 592.190
Tratamento COM desconto	R$ 409.869	R$ 52.170	R$ 357.699
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 1.820	R$ 2.056
Eventos adversos	R$ 1.177	R$ 1.595	-R$ 418
Progressão	R$ 4.779	R$ 5.600	-R$ 821
Pós-Progressão	R$ 6.394	R$ 2.794	R$ 3.600
Morte	R$ 10.756	R$ 11.088	-R$ 332
Custo total SEM desconto (dados de estudo Niger, 2025[10])	**R$ 671.341**	**R$ 75.066**	**R$ 596.275**
Custo total COM desconto (dados de estudo Niger, 2025[10])	**R$ 436.851**	**R$ 75.066**	**R$ 361.784**
Ensaio clínico randomizado[15]			
Tratamento SEM desconto	R$ 644.359	R$ 83.334	R$ 561.025
Tratamento COM desconto	R$ 409.869	R$ 83.334	R$ 326.534
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 3.715	R$ 161
Eventos adversos	R$ 1.177	R$ 1.595	-R$ 418
Progressão	R$ 4.779	R$ 2.365	R$ 2.414
Pós-Progressão	R$ 6.394	R$ 1.931	R$ 4.463
Morte	R$ 10.756	R$ 11.049	-R$ 294
Custo total SEM desconto (dados de estudo ABC-06, 2021[15])	**R$ 671.341**	**R$ 103.990**	**R$ 567.352**
Custo total COM desconto (dados de estudo ABC-06, 2021[15])	**R$ 436.851**	**R$ 103.990**	**R$ 332.861**

Quadro 27. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 28. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	RCEI
Estudo observacional comparativo[10] - SEM desconto			
Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)			
Ivosidenibe	0,99	0,54	R$ 1.097.005/AVAQ
FOLFOX (dados de estudo Niger, 2025[10])	0,44	-	-
Anos de vida ganhos (AVG)			
Ivosidenibe	1,45	0,80	R$ 744.722/AVG
FOLFOX (dados de estudo Niger, 2025[10])	0,65	-	-
Estudo observacional comparativo[10] - COM desconto			
Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)			
Ivosidenibe	0,99	0,54	R$ 665.597/AVAQ
FOLFOX (dados de estudo Niger, 2025[10])	0,44	-	-
Anos de vida ganhos (AVG)			
Ivosidenibe	1,45	0,80	R$ 451.853/AVG
FOLFOX (dados de estudo Niger, 2025[10])	0,65	-	-
Ensaio clínico randomizado[15] - SEM desconto			
Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)			
Ivosidenibe	0,99	0,54	R$ 1.259.741/AVAQ
FOLFOX (dados de estudo ABC-06, 2021[15])	0,44	-	-
Anos de vida ganhos (AVG)			
Ivosidenibe	1,45	0,68	R$ 829.029/AVG
FOLFOX (dados de estudo ABC-06, 2021[15])	0,77	-	
Ensaio clínico randomizado[15] - COM desconto			
Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)			
Ivosidenibe	0,99	0,45	R$ 739.081/AVAQ
FOLFOX (dados de estudo ABC-06, 2021[15])	0,54	-	-
Anos de vida ganhos (AVG)			
Ivosidenibe	1,45	0,68	R$ 486.385/AVG
FOLFOX (dados de estudo ABC-06, 2021[15])	0,77	-	

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
● A principal atualização em relação à UAT 148 refere-se à escolha do comparador: na análise anterior (UAT 148), utilizava-se os cuidados usuais; na nova análise (UAT 219), considerou-se o esquema FOLFOX. A outra diferença em relação à análise anterior consistiu no desconto de 36,4% aplicado ao ivosidenibe sobre o preço de fábrica com ICMS de 18% da CMED (de R$ 105.807,25 para R$ 67.302,62). ● Os resultados da análise anterior (UAT 148) indicaram um custo total de R$ 662.749 para o ivosidenibe, em comparação com R$ 24.022 para os cuidados usuais, resultando em um custo incremental de R$ 638.727, RCEI de R$ 1.285.673/AVAQ e R$ 884.141/AVG. ● Considerando ivosidenibe *versus* FOLFOX, o resultado da presente UAT 219, SEM a aplicação do desconto comercial, é de: ○ Cenário com dados da comparação indireta do estudo Niger, 2025[10]: custo incremental de R$ 596.275, R$ 1.097.005/AVAQ e R$ 744.722/AVG; ○ Cenário com dados da comparação indireta com o estudo ABC-06, 2021[15]: custo incremental de R$ 567.352, R$ 1.259.741/AVAQ e R$ 829.029/AVG. ● Considerando ivosidenibe *versus* FOLFOX, o resultado da presente UAT 219, COM a aplicação do desconto comercial, é de: ○ Cenário com dados da comparação indireta do estudo Niger, 2025[10]: custo incremental de R$ 361.784, R$ 665.597/AVAQ e R$ 451.853/AVG; ○ Cenário com dados da comparação indireta com o estudo ABC-06, 2021[15]: custo incremental de R$ 332.861, R$ 739.081/AVAQ e R$ 486.385/AVG.

9.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Quadro 29. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	Segundo a análise do PROPONENTE, sem considerar o desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80	Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior benefício do ivosidenibe, as limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. Destaca-

	AVGs associado a um custo incremental de R$ 596.275. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.097.005/AVAQ e de R$ 744.722/AVG. No segundo cenário, com o comparador FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), sem considerar o desconto, o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68 AVGs associado a um custo incremental de R$ 567.352. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.259.741/AVAQ e de R$ 829.029/AVG. No cenário com desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 361.784. Isso resultou em uma RCEI de R$ 665.597/AVAQ e de R$ 451.853/AVG. No segundo cenário, considerando o desconto comercial, comparado ao esquema FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68 AVGs associado a um custo incremental de R$ 332.861. Isso	se, entre elas, o uso de estimativas de efeito do comparador oriundas de comparações indiretas com fragilidades metodológicas.

	resultou em uma RCEI de R$ R$ 739.081/AVAQ e de R$ 486.385/AVG.	
Limitações	"Em relação às principais limitações deste modelo de custo-efetividade devem-se mencionar, primeiramente, a dificuldade em obter parâmetros de 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." [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 31]	As principais limitações do modelo residem nas estimativas de efeito do comparador. As estimativas de efeito do FOLFOX derivam de uma comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e de um ensaio aberto sem comparação com ivosidenibe (ABC-06, 2021[15]), ambos com fragilidades metodológicas que comprometem a comparabilidade e ampliam a incerteza. Além disso, os parâmetros utilizados para estimar os custos dos eventos adversos e fim de vida são provenientes de opiniões de especialistas e de um estudo observacional.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

● A principal atualização em relação à UAT 148 refere-se ao comparador (FOLFOX) e ao desconto atribuído ao ivosidenibe.

9.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 30. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	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.
Referências	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários

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

10. 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[3] e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

10.1 MÉTODOS

Quadro 31. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Informações Gerais			
Software utilizado	[Microsoft Excel®]	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Ivosidenibe	Adequado	Ivosidenibe
Comparador	FOLFOX	Adequado	FOLFOX
Cenários	**Cenário atual:** sem ivosidenibe **Cenário alternativo:** com ivosidenibe	Adequado	• **Cenário referência:** sem ivosidenibe • **Cenário projetado:** com ivosidenibe
Participação no mercado	"Incorporação progressiva de ivosidenibe (taxa de difusão da tecnologia de 25% no primeiro ano, incremento anual de 15% ao ano, com alvo de 85% em 5 anos)." [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 8]	Inadequado	Os pareceristas consideraram que a participação no mercado foi equivocada, pois o tratamento com quimioterapia está associado a baixa adesão e dificuldades de administração. 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 25% no primeiro ano, com um incremento linear de 17,5% ao ano, atingindo 95% no quinto ano.
População			
População	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
Cálculo da população elegível	"Utilizou-se a abordagem epidemiológica, aplicou-se uma taxa de crescimento ao longo dos anos ao número de beneficiários da ANS, segmentado por sexo, de acordo com os dados disponibilizados pela agência (2). Após isso, aplicou se a incidência de pacientes com câncer de fígado, de 7,03 e 4,59 por 100 mil habitantes em homens e mulheres, respectivamente, de acordo com dados da última estimativa do INCA (3). Em seguida, utilizou-se a taxa de 15% referente à porcentagem de pacientes com CCA dentre os pacientes com câncer primário de fígado. (4) Para completar, foram utilizadas as taxas de pacientes com CCA avançado (65%) (5), pacientes com mutação IDH1 R132 (19,10%) (6) e, finalmente, pacientes	Adequado	Os PARECERISTAS utilizaram a planilha da ANS que apresenta a proporção de beneficiários de planos de assistência médica na saúde suplementar, juntamente com a estimativa da população de beneficiários para o período de 2027 a 2031, baseada na projeção da população brasileira por idade e sexo calculada pelo IBGE (2024). Para a incidência de pacientes com câncer de fígado, utilizou-se o dado de 2026 do INCA[17] (5,78 casos por 100 mil habitantes). As demais proporções são as

	recebendo tratamento de segunda linha (60,40%) (7).” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 8]		mesmas utilizadas pelo PROPONENTE.
Subgrupos	-	Adequado	-
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	“Médicos diretos (medicamentos).” “Custos de aquisição de medicamento (tabela CMED) com preço de fábrica e ICMS de 18%. Além disso foi considerado aplicação do desconto comercial proposto para o cenário a ser praticado.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 8]	Adequado	O custo do ivosidenibe foi definido com base no PF, com a aplicação de 18% de ICMS, publicada pela CMED, em 09/2026. Além disso, foi considerado também o custo aplicando o desconto de 36,4% sobre o preço de fábrica com ICMS de 18% da CMED (de R$ 105.807,25 para R$ 67.302,62).
Componentes e fontes (comparadores)	“Médicos diretos (medicamentos).” “Custos de aquisição de medicamento (tabela CMED) com preço de fábrica e ICMS de 18%. Além disso foi considerado aplicação do desconto comercial proposto para o cenário a ser praticado.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 8]	Adequado	Idem
Custos associados	O PROPONENTE incluiu os custos médicos diretos (medicamentos).	Adequado	Os PARECERISTAS contemplaram apenas os

			custos com a aquisição dos medicamentos.
Custos não incluídos	"Não foram contabilizados os custos dos eventos adversos, custos com perda de produtividade dos pacientes e custos previdenciários." [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 8]	Sem comentários adicionais	Sem comentários adicionais
Ajustes	Não realizados	Sem comentários adicionais	Sem comentários adicionais

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente
● Os PARECERISTAS adotaram uma projeção de participação de mercado mais acelerada, considerando que o ivosidenibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento. ● A principal atualização em relação à análise anterior (UAT 148) consistem na inclusão do desconto comercial e na adoção do esquema FOLFOX como comparador. Na análise anterior, o PROPONENTE havia comparado o ivosidenibe ao placebo (sem custos comparativos na análise), enquanto os PARECERISTAS o compararam a um esquema de platinas (custos estimados para esse esquema). ● O PROPONENTE também atualizou a taxa de difusão em relação à análise anterior: de 15% a 70% (UAT 148) para 25% a 85% (UAT 219). ● Tanto o PROPONENTE quanto os PARECERISTAS atualizaram o preço do teste genético para diagnóstico da mutação, optando por utilizar valores médios do D-TISS de 2025.

Quadro 32. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			**Pareceristas**		
Ano	**População**	**Teste oncogenético**	**Ano**	**População**	**Teste oncogenético**
Ano 1	34	296	Ano 1	35	182
Ano 2	34	297	Ano 2	35	183

Ano 3	34	298	Ano 3	35	183
Ano 4	35	299	Ano 4	35	184
Ano 5	35	300	Ano 5	35	184
Total	**172**	**1.492**	**Total**	**175**	**915**
Média anual	**34**	**298**	**Média anual**	**35**	**183**

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
• As diferenças entre as estimativas populacionais do PROPONENTE e dos PARECERISTAS decorrem das taxas consideradas. No que se refere à estimativa de pacientes elegíveis ao teste oncogenético, a estimativa do PROPONENTE mostrou-se com quantitativo de pacientes superior à dos PARECERISTAS, uma vez que estes não restringiram a população a pacientes em segunda linha.

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Ivosidenibe	0%	0%	0%	0%	0%
FOLFOX	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Ivosidenibe	25%	40%	55%	70%	85%
FOLFOX	75%	60%	45%	30%	25%

Quadro 34. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Ivosidenibe	0%	0%	0%	0%	0%
FOLFOX	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**

Ivosidenibe	25%	42,5%	60%	77,5%	95%
FOLFOX	75%	57,5%	40%	22,5%	5%

Quadro 35. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		**Pareceristas**	
Ano	**População**	**Ano**	**População**
Ano 1	8	Ano 1	9
Ano 2	14	Ano 2	15
Ano 3	19	Ano 3	21
Ano 4	24	Ano 4	27
Ano 5	29	Ano 5	33
Total	**94**	**Total**	**105**
Média anual	**19**	**Média anual**	**21**

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
• Os PARECERISTAS adotaram uma projeção de participação de mercado mais acelerada, considerando que o ivosidenibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento.

10.2 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
● Os PARECERISTAS adotaram uma projeção de participação de mercado mais acelerada, considerando que ivosidenibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento. As diferenças entre as estimativas populacionais do PROPONENTE e dos PARECERISTAS decorrem das taxas de adoção consideradas. ● No que se refere à estimativa de pacientes elegíveis ao teste oncogenético, a estimativa do PROPONENTE mostrou-se com quantitativo de pacientes superior à dos PARECERISTAS, uma vez que estes não restringiram a população a pacientes em segunda linha. ● Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 36 (quarta coluna).

Quadro 36. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	Ivosidenibe: Preço sem desconto: ● R$ 105.807,25 por caixa de 60 comprimidos de 250 mg Preço com o desconto proposto: ● R$ 67.302,62 por caixa de 60 comprimidos de 250 mg FOLFOX: A dose recomendada é de 400mg/m² + 2400mg/m² de fluorouracila, 85 mg/m2 de oxaliplatine e 350mg de folinato de cálcio cada 2 semanas.	Adequado	Ivosidenibe: Preço sem desconto: ● R$ 105.807,25 por caixa de 60 comprimidos de 250 mg Preço com o desconto proposto: ● R$ 67.302,62 por caixa de 60 comprimidos de 250 mg FOLFOX: A dose recomendada é de 400mg/m² + 2400mg/m² de fluorouracila, 85 mg/m2 de oxaliplatine e 350mg de folinato de cálcio cada 2 semanas.

	Fluorouracila: ● R$ 0,03 por mg Oxaliplatina: ● R$ 49,46 por mg Folinato de cálcio: ● R$ 2,12 por mg Teste diagnóstico: ● R$ 1.770,00 por Sequenciamento de nova geração (NGS) - genes isolados, painéis e grandes regiões genômicas (Inclui captura, amplificação e sequenciamento)		Fluorouracila: ● R$ 0,02 por mg Oxaliplatina: ● R$ 44,03 por mg Folinato de cálcio: ● R$ 2,00 por mg Teste diagnóstico: ● R$ 1.770,00 por Sequenciamento de nova geração (NGS)
Impacto por cenário	**Sem desconto comercial e com teste oncogenético:** **Cenário base** **Atual: FOLFOX** Acumulado em 5 anos R$ 20.482.226 (média anual de R$ 4.096.445) **Projetado: com Ivosidenibe** Acumulado em 5 anos R$ 72.240.229 (média anual de R$ 14.448.046) **Com desconto comercial e com teste genético:** **Cenário base** **Atual: FOLFOX** Acumulado em 5 anos R$ 20.482.226 (média anual de R$ 4.096.445)	Inadequado	**Sem desconto comercial e com teste oncogenético:** **Cenário base** **Atual: FOLFOX** Acumulado de 5 anos: R$ 17.485.009,53 (média anual R$ 3.497.001,91) **Projetado: com Ivosidenibe** Acumulado de 5 anos: R$ 81.225.530,93 (média anual R$ 16.245.106,19) **Com desconto comercial e com teste oncogenético:** **Cenário base** **Atual: FOLFOX** Acumulado de 5 anos: R$ 17.485.009,53 (média anual

	Projetado: com Ivosidenibe R$ 50.259.033 (média anual de R$10.051.807)		R$ 3.497.001,91) **Projetado: com Ivosidenibe** Acumulado de 5 anos: R$ 54.795.092,32 (média anual R$ 10.959.018,46)
Impacto incremental	**Cenário base SEM o desconto e considerando o teste genético**: R$ 51.758.003 (média anual de R$ 10.351.601) **Cenário considerando o desconto comercial e teste genético:** R$ 29.776.807 (média anual de R$ 5.955.361)	Inadequado	**Acumulado de 5 anos SEM o desconto e considerando o teste genético**: R$ 63.740.521,39 (média anual R$ 12.748.104,28) **Acumulado de 5 anos considerando o desconto comercial e teste genético**: R$ 37.310.082,79 (média anual R$ 7.462.016,56)
Caracterização da incerteza	Não relatado.	Adequado	Sem comentários adicionais

Quadro 37. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		
Custo	**Valor**	**Referência**
Ivosidenibe	R$ 105.807,25	CMED Maio 2026 (15)
Ivosidenibe – Preço com desconto proposto	R$ 67.302,62	Preço proposto para incorporação
Fluorouracila	R$ 0,03 por dose	CMED Maio 2026 (15)
Oxaliplatina	R$ 49,46 por dose	CMED Maio 2026 (15)
Folinato de cálcio	R$ 2,12 por dose	CMED Maio 2026 (15)

Teste genético - Sequenciamento de nova geração (NGS)	R$ 1.770,00	40503801 - D-TISS, 2025
Pareceristas		
Custo	**Valor**	**Referência**
Ivosidenibe	R$ 105.807,25	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (09/2026)
Ivosidenibe – Preço com desconto proposto	R$ 67.302,62	Preço proposto para incorporação
Oxaliplatina (100 mg)	R$ 44,03 por mg	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (09/2026) (média de preço da mesma apresentação)
Folinato de cálcio	R$ 2,00 por mg	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (09/2026) (média de preço da mesma apresentação)
Fluorouracila	R$ 0,02 por mg	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (09/2026) (média de preço da mesma apresentação)
Teste genético (NSG)	R$ 1.770,00	40503801 - D-TISS, 2025 - 09/2026

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
● O PROPONENTE e os PARECERISTAS consideraram apenas o custo de aquisição dos medicamentos e do teste oncogenético. ● O tempo mediano de uso do tratamento utilizado na análise pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS foi de 6,5 meses. Este tempo foi adotado devido à variabilidade de exposição ao tratamento nos grupos com ivosidenibe, e à amplitude desses dados, que indicam que o tratamento pode ser inferior a um mês, bem como pode ultrapassar dois anos.

Quadro 38. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		
SEM desconto comercial e COM teste genético		
Período	**Cenário de Referência**	**Cenário projetado**
2027	R$ 4.070.312	R$ 8.712.646
2028	R$ 4.083.337	R$ 11.785.877
2029	R$ 4.096.403	R$ 14.523.251
2030	R$ 4.109.512	R$ 17.168.177
2031	R$ 4.122.662	R$ 20.050.278
Total	**R$ 20.482.226**	**R$ 72.240.229**
COM desconto comercial e teste genético		
2027	R$ 4.070.312	R$ 6.843.888
2028	R$ 4.083.337	R$ 8.580.000
2029	R$ 4.096.403	R$ 10.101.064
2030	R$ 4.109.512	R$ 11.561.903
2031	R$ 4.122.662	R$ 13.172.179
Total	**R$ 20.482.226**	**R$ 50.259.033**
Pareceristas		
SEM desconto comercial e COM teste genético		
2027	3.476.760,68	R$ 8.937.301,46
2028	3.487.666,29	R$ 12.573.495,54
2029	3.497.773,53	R$ 16.228.550,18
2030	3.507.112,14	R$ 19.900.156,31
2031	**3.515.696,89**	**R$ 23.586.027,43**
Total	**R$ 17.485.009,53**	**R$ 81.225.530,93**
COM desconto comercial e teste genético		
Período	**Cenário de Referência**	**Cenário projetado**
2027	3.476.760,68	R$ 6.751.062,62
2028	3.487.666,29	R$ 8.845.231,55
2029	3.497.773,53	R$ 10.949.865,28
2030	3.507.112,14	R$ 13.063.650,99
2031	**3.515.696,89**	**R$ 15.185.281,88**
Total	**R$ 17.485.009,53**	**R$ 54.795.092,32**

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Sem comentários.

Quadro 39. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		
Período	**Cenário projetado - SEM desconto comercial e COM teste genético**	**Cenário projetado - COM desconto comercial e teste genético**
2027	R$ 4.642.335	R$ 2.773.577
2028	R$ 7.702.540	R$ 4.496.663
2029	R$ 10.426.848	R$ 6.004.660
2030	R$ 13.058.665	R$ 7.452.391
2031	R$ 15.927.615	R$ 9.049.516
Total	**R$ 51.758.003**	**R$ 29.776.807**
Médio	**R$ 10.351.601**	**R$ 5.955.361**
Pareceristas		
Período	**Cenário projetado SEM desconto e COM teste genético**	**Cenário projetado COM desconto e teste genético**
2027	R$ 5.460.540,78	R$ 3.274.301,93
2028	R$ 9.085.829,24	R$ 5.357.565,26
2029	R$ 12.730.776,65	R$ 7.452.091,75
2030	R$ 16.393.044,17	R$ 9.556.538,85
2031	R$ 20.070.330,54	R$ 11.669.584,99
Total	**R$ 63.740.521,39**	**R$ 37.310.082,79**
Médio	**R$ 12.748.104,28**	**R$ 7.462.016,56**

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
• As principais diferenças no impacto orçamentário total são decorrentes do *market share* adotado e da estimativa de pacientes elegíveis ao teste oncogenético. • Em relação à análise anterior (UAT 148), o impacto orçamentário incremental estimado pelos PARECERISTAS foi de R$ 54.874.097,03, correspondente a uma média anual de R$

10.974.819,41, considerando a realização do teste genético. Com a aplicação do desconto comercial de 10%, proposto durante a fase de participação social, o impacto foi reduzido para R$ 48.430.567,52, com média anual de R$ 9.686.113,50.

- Na reanálise realizada pelos PARECERISTAS na UAT 219, o impacto orçamentário incremental estimado considerando o desconto comercial de 36,4% e a realização do teste oncogenético, foi de R$ 35.689.986,57, correspondente a uma média anual de R$ 7.137.997,31, O impacto sem o desconto foi de R$ 62.120.425,17 (média anual de R$ R$ 12.424.085,03).
- As diferenças entre as estimativas de impacto orçamentário das UATs decorrem, principalmente, da adoção do FOLFOX como comparador e da aplicação do desconto comercial.

10.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Quadro 40. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do ivosidenibe na perspectiva da saúde suplementar, com o desconto comercial proposto e teste genético, foi de R$ 29.776.807 (média anual de R$ 5.955.361) no período de cinco anos em comparação com FOLFOX, considerando uma difusão do ivosidenibe de 25% a 85% e média de população elegível de aproximadamente 34 pacientes por ano. No cenário sem considerar o desconto, mas com o teste genético, o impacto orçamentário incremental foi de R$ 51.758.003 (média anual de R$ 10.351.601) no período de cinco anos.	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de ivosidenibe, em comparação com o esquema FOLFOX, resultaria em um impacto orçamentário incremental de R$ 37.310.082,79 (média anual R$ 7.462.016,56), na perspectiva da saúde suplementar, considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível e o desconto comercial. O impacto sem o desconto foi de R$ 63.740.521,39 (média anual de R$ 12.748.104,28). A estimativa considerou uma taxa de difusão do ivosidenibe de 25% a 95% uma média de 35 pacientes elegíveis por ano, no período de cinco anos.

Limitações	“As limitações desta análise incluem o uso do método epidemiológico para estimar a população elegível ao tratamento. Nesse contexto, é importante reconhecer que as estimativas epidemiológicas utilizadas são derivadas de estudos que podem apresentar diferenças em relação à realidade local, especialmente considerando a diversidade populacional e regional do Brasil. Dessa forma, foram priorizados dados nacionais sempre que disponíveis. Adicionalmente, parte dos dados disponíveis na literatura pode ser proveniente de estudos internacionais, cujos contextos assistenciais podem diferir do cenário brasileiro. Também devem ser consideradas as particularidades entre os sistemas público e suplementar de saúde no país, que podem influenciar as estimativas adotadas no modelo.” “Além disso, foi utilizado o tempo médio de tratamento obtido a partir dos dados publicados do estudo ClarIDHy (12,13), que acompanhou a duração do tratamento dos pacientes incluídos na análise. Esses dados forneceram a base para estimar o tempo de utilização do medicamento no modelo. No entanto, é importante considerar que a aplicação desses resultados pode estar sujeita a variações relacionadas às características clínicas dos pacientes e às práticas assistenciais adotadas na prática clínica.” “Outra limitação desta análise refere-se à exclusão de pacientes com recidiva após cirurgia. Essa decisão foi tomada em razão da heterogeneidade dos possíveis tratamentos subsequentes	Adequado

	nesse cenário clínico, o que dificulta a definição de uma abordagem terapêutica padronizada para inclusão no modelo. Ainda assim, estima-se que o impacto dessa população sobre os resultados gerais da análise seja limitado, considerando o número reduzido de pacientes potencialmente elegíveis." "Por fim, as estimativas de participação de mercado adotadas no modelo apresentam incerteza inerente às projeções de difusão tecnológica, especialmente no contexto de uma doença rara como o CCA. Dessa forma, eventuais variações no market share podem influenciar os resultados de impacto orçamentário. Ainda assim, o cenário de difusão considerado nesta análise foi definido com base em premissas consideradas plausíveis e representativas do contexto avaliado." [Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 23]	
Generalização dos achados Implicações para a prática	"Além disso, o ivosidenibe representa a primeira terapia-alvo para pacientes com CCA avançado e mutação IDH1 R132 no SSS, ampliando as opções terapêuticas para um subgrupo de pacientes com características moleculares específicas e opções de tratamento ainda limitadas." [Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000376_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 24]	Sem comentários adicionais

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
● Sem comentários adicionais.

10.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 41. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	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.
Referências	Adequadas	Adequado

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

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

11.1 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Quadro 42. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA-AMC, Canadá https://www.cda-amc.ca/	"Até o momento, a Canadian Drug Agency (CDA-AMC) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não avaliaram formalmente a tecnologia para essa população." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 24]	**Acesso em:** 21/09/2026 **Status:** tecnologia está atualmente em análise para a população proposta. Recomendação final prevista para novembro de 2026. [Ivosidenib | CDA-AMC]
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	"Até o momento, a Canadian Drug Agency (CDA-AMC) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não avaliaram formalmente a tecnologia para essa população." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, página 24]	**Acesso em:** 21/09/2026 **Status:** tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	"De forma convergente, as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), o Scottish Medicines Consortium (SMC) e a Haute Autorité de Santé (HAS) recomendaram a incorporação de ivosidenibe para pacientes com essa condição." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11]	**Acesso em:** 21/09/2026 **Status:** recomendado 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*. [Ivosidenib | NICE]
PBS, Austrália https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/home	De forma convergente, as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o National Institute for Health and	**Acesso em:** 21/09/2026 **Status:** recomendado

	Care Excellence (NICE), o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), o Scottish Medicines Consortium (SMC) e a Haute Autorité de Santé (HAS) recomendaram a incorporação de ivosidenibe para pacientes com essa condição." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11]	Recomendou o ivosidenibe para o tratamento de pessoas com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1, que já passaram por quimioterapia. PBAC considerou na decisão a necessidade de tratamento para pacientes com prognóstico ruim Além disso, PBAC considerou que a RCEI permaneceu alta ao preço proposto e uma redução adicional de preço será necessária.* [Ivosidenib | PBAC]
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	De forma convergente, as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), o Scottish Medicines Consortium (SMC) e a Haute Autorité de Santé (HAS) recomendaram a incorporação de ivosidenibe para pacientes com essa condição." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11]	**Acesso em:** 21/09/2026 **Status:** recomendado Incorporação para uso. Essa recomendação se aplica somente no contexto do acordo NHSScotland Patient Access Scheme (PAS).* [Ivosidenib | SMC]
HAS, França has-sante.fr	De forma convergente, as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), o Scottish Medicines Consortium (SMC) e a Haute Autorité de Santé (HAS) recomendaram a incorporação de ivosidenibe para pacientes com essa condição." [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000376_PTC - Revisão Sistemática, páginas 10-11]	**Acesso em:** 21/09/2026 **Status:** recomendado 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. [Ivosidenib | HAS]

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 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 ClarIDHy[9] e ABC-06[15].*

11.2 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 à capacidade do sistema de saúde suplementar rastrear esta mutação em pacientes com colangiocarcinoma.

11.3. CONCLUSÕES

As evidências são oriundas de um ECR (ClarIDHy[9]) que **comparou o ivosidenibe ao placebo** em pacientes com colangiocarcinoma metastático ou irressecável com mutação IDH1, em segunda ou terceira linha de tratamento.

O ECR[9] possui certeza de evidência variando de alta a baixa.

- O 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 sobrevida global foi de 10,3 meses no grupo ivosidenibe *versus* 7,5 meses no grupo placebo (HR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,12). A certeza da evidência foi classificada como baixa.

- O 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 sobrevida livre de progressão 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). A certeza da evidência foi classificada como alta.
- O ivosidenibe pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na **taxa de resposta** objetiva parcial, sendo que 3/124 participantes do grupo ivosidenibe e nenhum do grupo placebo (0/61) apresentaram taxa de resposta objetiva parcial (RR 3,47; IC 95%: 0,18–66,17). A certeza da evidência foi classificada como baixa.

- O ivosidenibe pode melhorar a **qualidade de vida** quando comparado ao placebo (**EQ-5D-5L;** DM 7,40; IC 95%: 1,01–13,79). A certeza da evidência foi classificada como baixa.
- O ivosidenibe pode resultar em um aumento na proporção de **eventos adversos graves** quando comparado ao placebo (RR 1,47, IC 95% 0,88 a 2,47). A certeza da evidência foi classificada como baixa.
- É provável que o ivosidenibe tenha pouco ou nenhum efeito na proporção de **quaisquer eventos adversos** quando comparado ao placebo (RR 1,01; IC 95% 0,94 a 1,08). Um total de 95,9% dos participantes do grupo ivosidenibe e em 94,9% no placebo tiveram pelo menos um evento adverso. A certeza da evidência foi classificada como moderada.

O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.

Não foram encontrados estudos avaliando diretamente o ivosidenibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.

O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade do ivosidenibe, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, utilizando um modelo de sobrevida particionada (pré-progressão, progressão e óbito), horizonte temporal de *lifetime* (40 anos), taxa de desconto anual de 5% e análise considerando os custos diretos relacionados ao tratamento, à administração, acompanhamento, eventos adversos, progressão, pós-progressão e à morte. A comparação foi feita com o esquema FOLFOX (ácido folínico/leucovorina + fluorouracila/5-FU + oxaliplatina).

Segundo a análise do PROPONENTE, sem considerar o desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 596.275. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.097.005/AVAQ e de R$ 744.722/AVG.

No segundo cenário, com o comparador FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), sem considerar o desconto, o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68 AVGs associado a um custo incremental de R$ 567.352. Isso resultou em uma RCEI de R$ 1.259.741/AVAQ e de R$ 829.029/AVG.

No cenário com desconto comercial, o uso de ivosidenibe em comparação ao esquema FOLFOX (estudo observacional comparativo Niger, 2025[10]) proporciona ganho incremental de 0,54 AVAQs, e 0,80 AVGs associado a um custo incremental de R$ 361.784. Isso resultou em uma RCEI de R$ 665.597/AVAQ e de R$ 451.853/AVG.

No segundo cenário, considerando o desconto comercial, comparado ao esquema FOLFOX (ensaio clínico ABC-06, 2021[15]), o ivosidenibe proporciona um ganho incremental de 0,45 AVAQs, e 0,68

AVGs associado a um custo incremental de R$ 332.861. Isso resultou em uma RCEI de R$ R$ 739.081/AVAQ e de R$ 486.385/AVG.

As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram que os parâmetros com maior impacto foram a sobrevida global do FOLFOX, a sobrevida global do ivosidenibe e o custo do ivosidenibe.

Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior benefício do ivosidenibe, as limitações metodológicas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. Destacam-se as estimativas de efeito do comparador, oriundas de comparação indireta (Niger et al., 2025[10]) e de ensaio aberto sem comparação com ivosidenibe (ABC-06, 2021[15]), e os parâmetros de custos de eventos adversos e de fim de vida, baseados em opinião de especialistas e em estudo observacional.

A principal atualização em relação à UAT 148 refere-se ao comparador (FOLFOX), e ao desconto atribuído ao ivosidenibe. O desconto foi de 36,4% aplicado sobre o preço de fábrica com ICMS de 18% da CMED (de R$ 105.807,25 para R$ 67.302,62).

A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de ivosidenibe, em comparação com o esquema FOLFOX, resultaria em um impacto orçamentário incremental de R$ 37.310.082,79 (média anual R$ 7.462.016,56), na perspectiva da saúde suplementar, considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação na população elegível e o desconto comercial. O impacto sem o desconto foi de R$ 63.740.521,39 (média anual de R$ 12.748.104,28). A estimativa considerou uma taxa de difusão do ivosidenibe de 25% a 95% uma média de 35 pacientes elegíveis por ano, no período de cinco anos. A principal atualização em relação à análise anterior (UAT 148) consistem na inclusão do desconto comercial e na adoção do esquema FOLFOX como comparador.

13. 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. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sistema de Gerenciamento do Rol: Relatório de Análise Técnica – Nº da UAT: 148 (Ivosidenibe). Rio de Janeiro: ANS; 2025 [acesso em 22 set. 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/detalhamento_uat_148.pdf
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário Eletrônico: Tibsovo® (ivosidenibe). Brasília: Anvisa; 2024 [acesso em 22 set. 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Tibsovo
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.cochrane.org/handbook.

8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

9. **Estudo ClarIDHy:**
    a. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, 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.
    b. 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: the Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1669-77.
    c. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, et al. 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. Ann Oncol. 2019;30:v872-3.
    d. Abou-Alfa GK, Valle JW, Kelley RK, Goyal L, Shroff RT, Javle MM, 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. J Clin Oncol. 2018;36(4).
    e. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, et al. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796–807. Lancet Oncol. 2020;21(10):e462.
    f. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, et al. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796–807. Lancet Oncol. 2024;25(2):e61.
    g. Abou-Alfa GK, Pandya SS, Zhu AX. Ivosidenib for advanced IDH1-mutant cholangiocarcinoma - Authors' reply. Lancet Oncol. 2020;21(8):e371.
    h. Aguado E, Abou-Alfa GK, Zhu AX, Macarulla T, Fan B, Nejad P, 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. J Clin Oncol. 2020;38(15).
    i. Chamberlain CX, Hua Z, Gliser C, Pandya SS, Zhu AX, Abou-Alfa GK. Longitudinal trends in health-related quality of life (HRQoL) among patients treated with ivosidenib (IVO) for IDH1-mutated cholangiocarcinoma (CCA) in the ClarIDHy study. J Clin Oncol. 2022;40(4).

j. 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 [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2015 [acesso em 22 set. 2026]. Disponível em: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015%E2%80%90005117%E2%80%9072%E2%80%90DE

k. Fan B, Abou-Alfa GK, Zhu AX, Pandya SS, Jia H, Yin F, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) of ivosidenib in patients with mutant IDH1 advanced cholangiocarcinoma from the phase III ClarIDHy study. J Clin Oncol. 2020;38(4).

l. Fan B, Abou-Alfa GK, Zhu AX, Pandya SS, Jia H, Yin F, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of ivosidenib in advanced IDH1-mutant cholangiocarcinoma: findings from the phase III ClarIDHy study. Cancer Chemother Pharmacol. 2024;93(5):471-9.

m. Lowery MA, Abou-Alfa GK, Valle JW, Kelley RK, Goyal L, Shroff RT, 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. J Clin Oncol. 2017;35(15).

n. 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 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2016 [acesso em 22 set. 2026]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857

o. Prager G, Masetti L, Miller P. MSR15 A Novel Crossover Adjustment Analysis of Overall Survival Results From the Phase 3 ClarIDHy Study of Ivosidenib Versus Placebo in Patients With MIDH1 Cholangiocarcinoma. Value in Health. 2024 Dec 1;27(12):S440-1.

p. Saatcioglu HD, Valle J, Macarulla T, Javle M, Oh DY, Goyal L, et al. Characteristics of the tumor microenvironment in IDH1-mutated cholangiocarcinoma patients from CLARIDHY trial. J Immunother Cancer. 2022;10:A576-7.

q. Valle J, Abou-Alfa G, Kelley R, Lowery M, Shroff R, Bian Y, et al. SO-2 Quantitative risk-benefit assessment of ivosidenib compared to placebo in patients with IDH1-mutated intrahepatic cholangiocarcinoma: phase 3 ClarIDHy trial. Ann Oncol. 2023;34:S162.

r. Valle JW, Abou-Alfa GK, Kelley RK, Lowery MA, Shroff RT, Bian Y, Saint-Hilary G, Liu H, Teng Z, Hua Z, Gliser C, Vogel A, Javle MM. Quantitative benefit-risk assessment of data from the phase III ClarIDHy study of ivosidenib versus placebo in patients with mIDH1 cholangiocarcinoma. ESMO Gastrointest Oncol. 2025 Apr 3;8:100159. doi: 10.1016/j.esmogo.2025.100159.

s. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, 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. J Clin Oncol. 2021;39(3).

10. Niger M, Rimini M, Castet F, Melzer A, Rizzato MD, Pressiani T, Lavacchi D, Aprile G, Angela T, Saladino T, Silvia N, Cito P, Pastorino A, Terán-Brage E, Sciortino C, Camera S, Pircher C, Persano M, Mazzaferro V, Foti S, Vega KS, Ettrich TJ, Antonuzzo L, Rimassa L, Lonardi S, Perkhofer L, Macarulla T, Pietrantonio F, Casadei-Gardini A. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver Int. 2025 Sep;45(9):e70295. doi: 10.1111/liv.70295.

11. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, Brandberg Y, Groenvold M, Flechtner HH, Cocks K, Velikova G, Dirven L, Greimel E, Singer S, Pogoda K, Gamper EM, Sodergren SC, Eggermont A, Koller M, Reijneveld JC, Taphoorn MJB, King MT, Bottomley A; EORTC Melanoma, Breast, Head and Neck, Genito-urinary, Gynecological, Gastro-intestinal, Brain, Lung and Quality of Life Groups. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. Eur J Cancer. 2023 Jul;188:171-182. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.027.

12. Bourke S, Bennett B, Oluboyede Y, Li T, Longworth L, O'Sullivan SB, Braverman J, Soare IA, Shaw JW. Estimating the minimally important difference for the EQ-5D-5L and EORTC QLQ-C30 in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2024 Sep 20;22(1):81. doi: 10.1186/s12955-024-02294-3.

13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

15. 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.

16. Duarte HS, da Veiga CRP, da Veiga CP, Wainstein AJA, da Silva WV, Drummond-Lage AP. Does it fit in your pocket? economic burden of PD-1 inhibitors' toxicity in the supplementary health system: evidence from Brazil. BMC Health Serv Res. 2023 Jul 21;23(1):781. doi: 10.1186/s12913-023-09736-6.

17. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2026. 170 p. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914

Apêndice I. Avaliação do risco de viés, ferramenta RoB 2.0 da Cochrane.

- Desfecho: Sobrevida Global

Pergunta sinalizadora	**ClarIDHy[9]** **(Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Sim 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Sim *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não Justificativa: as características basais dos participantes foram semelhantes entre os grupos de intervenção e controle, sem desequilíbrios importantes que sugerem problemas no processo de randomização.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.

2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Sim *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up. Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar do alto número de perdas, 88% (136/154) foram mortes, desfecho esperado pelo estudo dada a condição clínica estudada.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-

3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim *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 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."* **[Zhu 2021[9b], p. 3]** Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	

5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02989857).
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Baixo risco

- Desfecho: Sobrevida livre de progressão

Pergunta sinalizadora	**ClarIDHy[9]** **(Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	

1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Sim 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Sim *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não Justificativa: as características basais dos participantes foram semelhantes entre os grupos de intervenção e controle, sem desequilíbrios importantes que sugerem problemas no processo de randomização.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram	Não Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.

equilibradas entre os grupos?	
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Sim *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up. Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar do alto número de perdas, 88% (136/154) foram mortes, desfecho esperado pelo estudo dada a condição clínica estudada.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-

3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Citação: *"The primary endpoint was progression-free survival as assessed by the central IRC based on RECIST version 1.1 assessment. Progression-free survival was defined as the time from the date of randomisation to the date of first documentation of disease progression or death owing to any cause, whichever occurred first".* **[Abou-Alfa 2020[9a] p. 3]** Justificativa: desfecho mensurado por ferramenta validada e foi avaliado por revisor independente (IRC) ou pelo investigador.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Justificativa: desfecho mensurado por ferramenta validada e foi avaliado por revisor independente (IRC) ou pelo investigador.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: *"The primary endpoint was progression-free survival as assessed by the central IRC based on RECIST version 1.1 assessment. Progression-free survival was defined as the time from the date of randomisation to the date of first documentation of disease progression or death owing to any cause, whichever occurred first".* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não aplicável.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	

5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02989857).
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Baixo risco

- Desfecho: Taxa de resposta

Pergunta sinalizadora	**ClarIDHy[9] (Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	

1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Sim 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Sim *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não Justificativa: as características basais dos participantes foram semelhantes entre os grupos de intervenção e controle, sem desequilíbrios importantes que sugerem problemas no processo de randomização.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram	Não Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.

equilibradas entre os grupos?	
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Sim *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up. Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar da análise por intensão 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.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-

3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não *Citação: "objective response rate by RECIST version 1.1; duration of response and time to response (assessed by the investigator and IRC)".* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: desfecho mensurado por ferramenta validada e foi avaliado por revisor independente (IRC) ou pelo investigador.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Justificativa: desfecho mensurado por ferramenta validada e foi avaliado por revisor independente (IRC) ou pelo investigador.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não *Citação: "objective response rate by RECIST version 1.1; duration of response and time to response (assessed by the investigator and IRC)".* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento deste desfecho foi descrito e parece adequado.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não aplicável.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	

5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02989857).
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Não Justificativa: desfecho objetivo que avaliou a presença ou não do evento.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Qualidade de vida

Pergunta sinalizadora	**ClarIDHy[9]** **(Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**

Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Sim 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Sim *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não Justificativa: as características basais dos participantes foram semelhantes entre os grupos de intervenção e controle, sem desequilíbrios importantes que sugerem problemas no processo de randomização.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.

2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável

2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente não *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up. Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar da análise por intensão 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.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-

Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não *Citação: "Except for the EQ-5D-5L, these assessments were conducted before dosing on C1D1 and were to be recorded on the first day of every subsequent cycle until EOT. After the EOT visit, these assessments were to be conducted every 12 weeks until the start of new anticancer therapy. One additional assessment was also conducted at the safety follow-up visit (28 days or up to 33 days after the last dose of study drug). EQ-5D-5L assessments were to occur before dosing on C1D1, C3D1, and at the EOT visit. "* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 7]** Justificativa: desfecho mensurado por ferramentas validadas.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente sim *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não aplicável.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não aplicável.

4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		-
Julgamento do risco de viés		Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02989857).
É provável que o resultado numérico que está	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.

sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	domínio do desfecho?	
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Eventos adversos graves

Pergunta sinalizadora	**ClarIDHy[9]** **(Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Sim 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.

1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Sim *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não Justificativa: as características basais dos participantes foram semelhantes entre os grupos de intervenção e controle, sem desequilíbrios importantes que sugerem problemas no processo de randomização.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.

2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	Não aplicável
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	

3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente não *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up. Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** *"Treatment-emergent adverse events leading to study drug discontinuation occurred for 9 patients (7%) in the ivosidenib group vs 5 patients (8%) in the placebo group."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar da análise por intensão 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. Descontinuação por eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 9 (7%)pacientes no grupo ivosidenibe e em 5 (8%) no grupo placebo.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Provavelmente não *Citação: "Safety and tolerability were assessed from the first dose of study treatment by the incidence of treatment-emergent adverse events; by severity and type of adverse event (per the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03); and by evaluation of vital signs, ECOG performance status, clinical laboratory test results, and electrocardiograms (because ivosidenib-treated patients can*

	develop QT prolongation).6 Adverse events are reported for patients before crossover unless otherwise specified." **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: desfecho autorrelatado.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente sim *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não aplicável.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não aplicável.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-

Julgamento do risco de viés		Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02989857).
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecion	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.

ado, com base nos resultados, de...		
Julgamento do risco de viés		Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto risco

- Desfecho: Qualquer evento adverso

Pergunta sinalizadora	**ClarIDHy[9]** **(Abou-Alfa, 2020[9a]; Zhu 2021[9b]; NCT02989857)**
Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de randomização	
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	Sim 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.*" **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	Sim *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."* **[Abou-Alfa 2020[9a], suplemento, p. 33]** Justificativa: o método para manutenção do sigilo foi descrito no protocolo e parece adequado.

1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	Não Justificativa: as características basais dos participantes foram semelhantes entre os grupos de intervenção e controle, sem desequilíbrios importantes que sugerem problemas no processo de randomização.
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas	
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	Não *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: o método para mascaramento dos participantes e equipe parece adequado.
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	Não Justificativa: Alterações na intervenção foram consistentes com o protocolo do ensaio clínico.
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação	Não aplicável

da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	Não aplicável
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da adesão à intervenção?	Não aplicável
Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho	
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente não *Citação: "Ivosidenib: 24 Remained in study; 102 Discontinued study; 93 Death; 8 Withdrawal of consent; 1 Lost to follow-up. Placebo: 9 Remained in study; 52 Discontinued study; 43 Death; 9 Withdrawal of consent; 0 Lost to follow-up."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** *"Treatment-emergent adverse events leading to study drug discontinuation occurred for 9 patients (7%) in the ivosidenib group vs 5 patients (8%) in the placebo group."* **[Zhu 2021[9b], p. 4]** Justificativa: apesar da análise por intensão 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. Descontinuação por eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 9 (7%)pacientes no grupo ivosidenibe e em 5 (8%) no grupo placebo.

3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho	
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Provavelmente não *Citação: "Safety and tolerability were assessed from the first dose of study treatment by the incidence of treatment-emergent adverse events; by severity and type of adverse event (per the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03); and by evaluation of vital signs, ECOG performance status, clinical laboratory test results, and electrocardiograms (because ivosidenib-treated patients can develop QT prolongation).6 Adverse events are reported for patients before crossover unless otherwise specified."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: desfecho autorrelatado.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente sim *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)."* **[Abou-Alfa 2020[9a], p. 3]** Justificativa: Após a progressão da doença, o mascaramento era quebrado.

4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não aplicável.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não aplicável.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-
Julgamento do risco de viés	Alto risco
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado	
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado	Sim Comentário: a definição do desfecho e o plano de análise estatística foram pré-especificados no protocolo (NCT02989857).

antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente não Justificativa: A abordagem analítica foi pré-especificada, sem evidências de relato seletivo de análises alternativas.

Julgamento do risco de viés	Baixo risco
Julgamento do risco de viés geral do estudo	Alto risco