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

Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada como requisito para incorporação de ivosidenibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Proponente
Laboratórios Servier do Brasil

Julho, 2026.

Tibsovo® (ivosidenibe) no tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

Autores: Pedro Holanda Ferreira[a], Gabriel Marasco[b]

Revisão: Juliana Festa[c], Luciana Mardegan[d] e Tayná Valerio[e]

[a] Farmacêutico, Gerente Estratégico de Acesso no Laboratórios Servier do Brasil

[b] Lead de Modelagem Econômica na Origin Health

[c] Biomédica, Head Estratégica de Acesso no Laboratórios Servier do Brasil

[d] Médica, Gerente médica de Oncologia

[e] Farmacêutica, Analista do Acesso Estratégico no Laboratórios Servier do Brasil

Avaliação Econômica – Laboratórios Servier do Brasil LTDA.

Rio de Janeiro, Julho 2026.

27p.

1. Ivosidenibe 2. Mutação *IDH1* R132 3. Colangiocarcinoma avançado

I. Laboratórios Servier do Brasil LTDA

II. Tibsovo® (ivosidenibe) no tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132

SUMÁRIO

SUMÁRIO 3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES 4
LISTA DE TABELAS 5
RESUMO EXECUTIVO 6
1. VISÃO GERAL 7
2. METODOLOGIA 9
2.1. Perspectiva 9
2.2. Horizonte temporal 9
2.3. Intervenção 10
2.4. Comparador 10
2.5. População-alvo 11
2.5.1. Número de beneficiários do SSS 11
2.5.2. Estimativa do número de pacientes com câncer de fígado 12
2.5.3. Estimativa do número de pacientes com CCA 12
2.5.4. Estimativa do número de casos com CCA avançado 12
2.5.5. Estimativa do número de pacientes com CCA mutação *IDH1* R132 14
2.5.6. Estimativa do número de pacientes elegíveis para a segunda linha de tratamento 14
2.6. Cenário de *market share* 15
2.7. Tempo em tratamento 15
2.8. Dados de custo 16
2.8.1. Custo dos medicamentos 16
2.8.2. Custo do teste diagnóstico 17
3. TESTE DIAGNÓSTICO: PROGRAMA DE FINANCIAMENTO 18
4. RESULTADOS 19
4.1. Pacientes elegíveis 19
4.2. Impacto orçamentário 20
4.2.1. Cenário Preço CMED 20
4.2.1.1. Cenário com aplicação de desconto comercial 21
5. LIMITAÇÕES 23
6. CONCLUSÃO 24
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

AIO	Análise de impacto orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CCA	Colangiocarcinoma
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DUT	Diretrizes de Utilização
FOLFOX	Ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IDH	Isocitrato desidrogenase
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
PF	Preço fábrica
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
TUSS	Terminologia Unificada da Saúde Suplementar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais parâmetros da AIO. 7
Tabela 2. Número de beneficiários do SSS estratificado por gênero considerando a taxa de crescimento populacional. 11
Tabela 3. Estimativa de pacientes diagnosticados com câncer de fígado. 12
Tabela 4. Estimativa de pacientes diagnosticados com CCA. 12
Tabela 5. Estimativa pacientes com CCA que progridem para o estágio localmente avançado ou metastático. 14
Tabela 6. Estimativa pacientes com CCA avançado que apresentam mutação *IDH1* R132..... 14
Tabela 7. Estimativa pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, mutação no gene *IDH1* R132 e que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia. 14
Tabela 8. *Market share* no cenário atual. 15
Tabela 9. *Market share* considerando cenário proposto de incorporação da tecnologia. 15
Tabela 10. Custos do tratamento com ivosidenibe (R$). 16
Tabela 11. Custo do teste de sequenciamento genético – Painel NGS. 17
Tabela 12. Pacientes elegíveis no cenário atual..... 19
Tabela 13. Pacientes elegíveis no cenário proposto de incorporação da tecnologia. 19
Tabela 14. Resultado da AIO – Cenário Base Preço CMED em reais. 20
Tabela 15. Resultado da AIO – Cenário Base Preço CMED e com inclusão do custo do teste de NGS em reais. 20
Tabela 16. Resultado da AIO – Cenário com aplicação de desconto comercial proposto em reais. 21
Tabela 17. Resultado da AIO Cenário com aplicação de desconto comercial proposto e inclusão do custo do teste de NGS em reais. 21

RESUMO EXECUTIVO

CONTEXTO: Apesar dos avanços no tratamento do colangiocarcinoma (CCA), pacientes com mutação IDH1 R132 permanecem com opções terapêuticas limitadas após progressão à primeira linha. Atualmente não há terapias-alvo disponíveis no sistema suplementar (SSS) para os esses pacientes, sendo o FOLFOX a principal alternativa utilizada na prática clínica, apesar de não atuar sobre o biomarcador e apresentar eficácia limitada. A incorporação do ivosidenibe amplia o acesso à medicina de precisão para um grupo restrito de pacientes.

OBJETIVO: Estimar o impacto orçamentário referente à incorporação ivosidenibe para tratamento de 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 na perspectiva do SSS.

METODOLOGIA: Comparou-se o cenário atual, sem cobertura do ivosidenibe, com o cenário proposto, com a incorporação da tecnologia. O horizonte temporal foi de 5 anos. Para a projeção de *market share*, assumiu-se uma taxa de difusão da tecnologia 25% no primeiro ano, com incremento linear anual de 15% resultando em 85% no quinto ano. Nesta análise, foram considerados exclusivamente os custos de aquisição dos medicamentos. O número de pacientes elegíveis foi estimado com base no total de beneficiários da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e em dados epidemiológicos da doença.

RESULTADOS: Por se tratar de um câncer raro, em estágio localmente avançado ou metastático, que apresentaram falha a pelo menos um tratamento prévio, associado a um biomarcador específico, estima-se que 34 novos pacientes no ano 1 a 35 novos pacientes nos demais anos sejam elegíveis para o tratamento com ivosidenibe, totalizando 175 pacientes incidentes ao longo dos 5 anos avaliados. No cenário de referência, utilizando o preço fábrica vigente, a incorporação de ivosidenibe está associada a impacto orçamentário incremental estimado em aproximadamente R$ 4,1 milhões no primeiro ano e R$ 49,1 milhões no acumulado de cinco anos. Considerando a condição comercial proposta para incorporação, o impacto orçamentário incremental estimado reduz-se para aproximadamente R$ 2,2 milhões no primeiro ano e R$ 27,1 milhões no acumulado do período analisado.

CONCLUSÃO: A incorporação do ivosidenibe representa uma oportunidade de disponibilizar a primeira terapia-alvo para pacientes com CCA avançado e mutação *IDH1* R132 no SSS. Trata-se de uma população extremamente rara, com elevada necessidade terapêutica não atendida, para a qual o impacto orçamentário permanece restrito mesmo considerando um horizonte de cinco anos. Associado à proposta comercial apresentada e ao programa de apoio ao diagnóstico

molecular, o ivosidenibe oferece uma alternativa alinhada aos princípios de medicina de precisão, sustentabilidade e ampliação do acesso.

1. VISÃO GERAL

Apesar dos avanços no tratamento do colangiocarcinoma (CCA), pacientes com mutação *IDH1* R132 permanecem com opções terapêuticas limitadas após progressão à primeira linha. Atualmente, não existe terapia-alvo incorporada ao Rol da ANS para essa população específica. Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS) brasileiro, com o objetivo de estimar o impacto financeiro associado a incorporação do ivosidenibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS, como cobertura obrigatória para 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.

Para isso, foi elaborado um modelo de impacto orçamentário utilizando o *software Microsoft Office Excel®* (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1) e os principais aspectos da AIO estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Principais parâmetros da AIO.

Informações gerais	
***Software* utilizado**	Microsoft Excel®
Tipo de modelo	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos
Tecnologia e comparador	
Tecnologia	Ivosidenibe
Comparador	FOLFOX foi considerado o comparador por representar a alternativa mais utilizada na prática clínica, embora não seja um tratamento direcionado ao biomarcador.
Cenários	Cenário atual: sem ivosidenibe. Cenário proposto: 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).
População	
População-alvo	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.
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 recebendo tratamento de segunda linha (60,40%) (7).
Subgrupos	Não houve a análise de subgrupos, somente a delimitação da população-alvo pelo método epidemiológico.
Custos	
Estimativa de custos	Médicos diretos (medicamentos).
Componentes e fontes	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.
Custos associados	Foi incluído um cenário específico que considera o custo do teste para diagnóstico.
Custos não incluídos	Não foram contabilizados os custos dos eventos adversos, custos com perda de produtividade dos pacientes e custos previdenciários.
Ajustes	Não necessário
Moeda	Reais (R$)

CCA: colangiocarcinoma; ANS: Agência Nacional de Saúde; IDH: Isocitrato desidrogenase; INCA: Instituto Nacional de Câncer; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; FOLFOX: Ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina. Fonte: Elaboração própria.

2. METODOLOGIA

A AIO compara os custos esperados do cenário atual (sem ivosidenibe) em relação ao cenário proposto (com ivosidenibe) em um horizonte temporal de 5 anos sob a perspectiva do SSS.

- Cenário atual (representação da realidade): ivosidenibe não está disponível no SSS para o tratamento de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132 previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica. Nesse cenário, pacientes elegíveis são usualmente tratados com o regime quimioterápico à base de ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina (FOLFOX), opção disponível na prática clínica. Entretanto, o FOLFOX não consiste em uma terapia-alvo direcionada à alteração molecular *IDH1* R132, permanecendo uma lacuna terapêutica para essa população específica.

- Cenário proposto: ivosidenibe passa a estar disponível como opção terapêutica para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica e com mutação *IDH1* R132, em comparação ao regime FOLFOX. Diferentemente da quimioterapia convencional, o ivosidenibe consiste em uma terapia-alvo direcionada ao perfil molecular da população elegível, ampliando as opções terapêuticas disponíveis para esse subgrupo específico de pacientes.

2.1. Perspectiva

A perspectiva adotada é do SSS do Brasil. Dessa forma, foram considerados exclusivamente os custos diretos cobertos pelos pagadores privados.

2.2. Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (1) O primeiro ano do modelo no cenário proposto corresponde ao ano de incorporação de

ivosidenibe ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. Em linha com as recomendações metodológicas das diretrizes, não foram aplicadas taxas de desconto às estimativas apresentadas no modelo.

2.3. Intervenção

A intervenção adotada foi o ivosidenibe, na dose de 500 mg ao dia (2 comprimidos de 250 mg) administrados por via oral, uma vez ao dia. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença, ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente. (9)

2.4. Comparador

No contexto do SSS, o regime FOLFOX foi adotado como comparador principal do ivosidenibe por representar uma opção terapêutica utilizada na prática clínica para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica, apesar de não consistir em uma terapia-alvo direcionada à população com mutação *IDH1* R132.

Conforme discutido no documento de modelo econômico desta submissão, essa comparação apresenta limitações relevantes, principalmente pela ausência de estudos clínicos *head-to-head* entre ivosidenibe e FOLFOX. Além disso, embora o FOLFOX tenha demonstrado benefício em sobrevida global na população geral de pacientes com cânceres do trato biliar previamente tratados, as evidências derivam de uma população heterogênea, sem análises robustas específicas para pacientes com CCA e mutação *IDH1* R132. Dessa forma, permanece incerta a magnitude do benefício clínico dessa estratégia nessa população específica, especialmente diante dos ganhos modestos observados e do perfil de toxicidade associado ao tratamento.

Ainda assim, a presente análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando o FOLFOX como comparador no cenário atual de tratamento do SSS para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132. Dessa forma, embora o FOLFOX represente a melhor alternativa atualmente utilizada na prática clínica, permanece uma importante necessidade terapêutica não atendida para pacientes com mutação

IDH1 R132, uma vez que não há tratamento direcionado ao biomarcador responsável pela doença.

Para a presente análise, a posologia do esquema quimioterápico FOLFOX utilizada foi a de oxaliplatina 85 mg/m², por infusão intravenosa durante 2 horas, ácido folínico 400 mg/m² por infusão intravenosa durante 2 horas, simultaneamente com a infusão de oxaliplatina. O 5-fluorouracil (5-FU) é administrado em *bolus* de 400 mg/m² no dia 1, seguido de uma infusão contínua de 5-FU de 2.400 mg/m² por 46 horas, a cada duas semanas.

2.5. População-alvo

Para determinar a população-alvo, foi utilizada uma abordagem epidemiológica. A partir da estimativa de beneficiários da ANS, disponível na plataforma da agência (2), aplicaram-se dados da literatura nacional, e internacional quando necessário, para estimar a população de interesse. O racional para a estimativa da população-alvo é detalhado abaixo:

2.5.1. Número de beneficiários do SSS

Considerou-se a população total coberta pelos planos de saúde com base no levantamento da ANS em março de 2026 (2). Para o horizonte temporal de cinco anos do modelo, aplicou-se uma taxa média de crescimento anual da população estimada a partir das Projeções Populacionais do IBGE entre 2026 a 2030, que indicam crescimento médio de 0,32% ao ano. (10)

Vale ressaltar que a população de beneficiários do SSS foi estratificada por gênero (Tabela 2). Essa abordagem garante que as estimativas epidemiológicas posteriormente descritas sejam adequadamente ajustadas, refletindo com precisão as diferenças na distribuição da doença entre homens e mulheres.

Tabela 2. Número de beneficiários do SSS estratificado por gênero considerando a taxa de crescimento populacional.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crescimento populacional	-	0,32%	0,32%	0,32%	0,32%
População Masculina SSS	24.971.703	25.051.612	25.131.778	25.212.199	25.292.878

População Feminina SSS	27.997.907	28.087.500	28.177.380	28.267.548	28.358.004

Fonte: Elaboração própria. SSS: Sistema de Saúde Suplementar.

2.5.2. Estimativa do número de pacientes com câncer de fígado

Para a estimativa dos novos casos de câncer de fígado em pessoas cobertas pelos planos de saúde, aplicou-se a incidência descrita na última estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2026 para este tipo de câncer 7,03 e 4,59 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (3) sobre as populações calculadas anteriormente no item 2.5.1. Os resultados dessas estimativas estão mostrados na tabela abaixo.

Tabela 3. Estimativa de pacientes diagnosticados com câncer de fígado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes diagnosticados com câncer de fígado	3.041	3.050	3.060	3.070	3.080

Fonte: Elaboração própria.

2.5.3. Estimativa do número de pacientes com CCA

CCA é o segundo tipo mais comum de malignidade hepática primária, depois do carcinoma hepatocelular, representando aproximadamente 15% de todos os tumores primários do fígado (4). Portanto, para estimar os novos casos de CCA, considerou-se que 15% do total de casos de câncer de fígado é classificado como CCA.

Tabela 4. Estimativa de pacientes diagnosticados com CCA.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com CCA	456	458	459	460	462

Fonte: Elaboração própria. CCA: colangiocarcinoma.

2.5.4. Estimativa do número de casos com CCA avançado

Valle *et al*. (2017) avaliou a prevalência de pacientes com CCA que progridem para estágios avançados da doença e propuseram que 60–70% dos pacientes com CCA incidentes são

diagnosticados com doença avançada (inoperável ou metastática) (11). Assim, foi assumido que 65% da população com CCA incidente evoluem para esse estágio.

Tabela 5. Estimativa pacientes com CCA que progridem para o estágio localmente avançado ou metastático.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com CCA localmente avançado ou metastático	296	297	298	299	300

Fonte: Elaboração própria. CCA: colangiocarcinoma.

2.5.5. Estimativa do número de pacientes com CCA mutação *IDH1* R132

Para identificar dados de prevalência da mutação *IDH1* R132 no CCA, foi utilizado o percentual apresentado por Lamarca *et al*., 2020 (6). Este estudo avaliou a prevalência da mutação *IDH1* R132 em pacientes com CCA avançado, concluindo que 19,1% dos pacientes acometidos por essa doença apresentam essa mutação.

Tabela 6. Estimativa pacientes com CCA avançado que apresentam mutação *IDH1* R132.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com CCA avançado com mutação *IDH1* R132	57	57	57	57	57

Fonte: Elaboração própria. CCA: colangiocarcinoma; IDH: Isocitrato desidrogenase.

2.5.6. Estimativa do número de pacientes elegíveis para a segunda linha de tratamento

Por fim, para calcular o número de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação *IDH1* R132, e que tenha apresentado progressão da doença após tratamento em primeira linha, foi utilizado o estudo publicado por Chamberlain *et al*., 2021 (7). Este estudo revelou que 60,4% dos pacientes tratados na primeira linha são elegíveis para o tratamento de segunda linha.

Tabela 7. Estimativa pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, mutação no gene *IDH1* R132 e que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População total elegível	34	34	34	35	35

Fonte: Elaboração própria.

2.6. Cenário de *market share*

O cenário atual considera que os pacientes utilizam apenas o tratamento com FOLFOX, visto que não há opções específicas disponíveis para esse subgrupo de pacientes com mutação *IDH1* R132.

Já o cenário proposto, foi calculado um cenário para a introdução da nova tecnologia. Assumiu-se uma taxa de difusão inicial da tecnologia de 25% no primeiro ano, com um incremento linear anual de 15%, resultando em 85% no quinto ano. Esse cenário reflete a dinâmica atual de acesso ao diagnóstico molecular no contexto do SSS, evitando a superestimação da adoção da tecnologia ao longo do horizonte analisado.

Além da identificação gradual dos pacientes por meio da expansão da testagem molecular, a adoção progressiva também reflete o processo natural de incorporação de novas tecnologias pelas operadoras de saúde. As tabelas abaixo mostram detalhadamente os cenários atual e proposto de incorporação, respectivamente.

Tabela 8. *Market share* no cenário atual.

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

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 9. *Market share* considerando cenário proposto de incorporação da tecnologia.

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

Fonte: Elaboração própria.

2.7. Tempo em tratamento

Uma etapa relevante da AIO no contexto oncológico é a estimativa do tempo em tratamento, uma vez que a duração da terapia está diretamente relacionada ao consumo de recursos e aos custos associados. Em geral, terapias antineoplásicas são administradas até

progressão da doença, toxicidade inaceitável ou descontinuação por outros motivos clínicos, sendo posteriormente seguida pela transição para linhas subsequentes de tratamento.

No contexto desta análise, o ivosidenibe é recomendado para uso contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, conforme descrito em bula (9). Dessa forma, para a estimativa do tempo de permanência em tratamento no modelo, foi considerada a média de duração de tratamento de 6,5 meses, conforme reportado nas publicações do estudo pivotal ClarIDHy (12,13).

2.8. Dados de custo

2.8.1. Custo dos medicamentos

Para a presente análise de impacto orçamentário, o custo mensal do ivosidenibe foi estimado com base no preço fábrica (PF), acrescido de ICMS de 18%, conforme listado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em maio de 2026 (15) (

Tabela 10). Considerando a relevância de diferentes cenários de precificação para o SSS, também foi avaliado um cenário alternativo com aplicação de desconto comercial proposto para incorporação. Adicionalmente, o custo total por paciente tratado foi calculado considerando o tempo médio de permanência em tratamento adotado no modelo, conforme descrito no item 2.7 deste documento.

Tabela 10. Custos do tratamento com ivosidenibe (R$).

Medicamento	Custo unitário	Custo considerando a média de tratamento	Referência
Ivosidenibe	R$ 105.807,25	R$641.897,32	CMED Maio 2026 (15)
Ivosidenibe – Preço com desconto proposto	R$ 67.302,62	R$408.302,56	Preço proposto para incorporação
Fluorouracila	R$ 0,03	R$ 5.299,84	CMED Maio 2026 (15)
Oxaliplatina	R$ 49,46	R$ 93.375,37	CMED Maio 2026 (15)
Folinato de cálcio	R$ 2,12	R$ 9.464,00	CMED Maio 2026 (15)

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Fonte: Elaboração própria.

2.8.2. Custo do teste diagnóstico

Foi incluído um cenário específico que considera o custo do teste genético NGS para diagnóstico da mutação *IDH1* R132. Mais informações sobre a relevância e a utilização do NGS serão abordadas no capítulo “DIAGNÓSTICO” deste documento.

Tabela 11. Custo do teste de sequenciamento genético – Painel NGS.

Teste genético	Custo	Referência	Código
Sequenciamento de nova geração (NGS) - genes isolados, painéis e grandes regiões genômicas (Inclui captura, amplificação e sequenciamento)	R$ 1.770,00	Terminologia Unificada da Saúde Suplementar [TUSS]	40503801

Fonte: Elaboração própria.

3. TESTE DIAGNÓSTICO: PROGRAMA DE FINANCIAMENTO

O programa IDHentifique, desenvolvido pelos Laboratórios Servier do Brasil, tem como objetivo ampliar o acesso ao diagnóstico molecular de pacientes com CCA por meio da identificação da mutação *IDH1* R132, biomarcador essencial para a elegibilidade ao tratamento com ivosidenibe. Para isso, a Servier disponibiliza gratuitamente a testagem por sequenciamento de nova geração (NGS), abrangendo pacientes em todo o território nacional.

A pesquisa da mutação *IDH1* pode ser realizada por meio do exame "Sequenciamento de Nova Geração (NGS) – genes isolados, painéis e grandes regiões genômicas (incluir captura, amplificação e sequenciamento" (código Terminologia Unificada da Saúde Suplementar [TUSS] 40503801), procedimento já disponível no Sistema de Saúde Suplementar para indicações específicas. Dessa forma, a infraestrutura diagnóstica necessária para a realização do exame já se encontra estabelecida.

Os Laboratórios Servier assumirão integralmente o financiamento da testagem molecular dos pacientes elegíveis, sem qualquer transferência desse custo para as operadoras de saúde. Adicionalmente, foram selecionados parceiros com capacidade operacional para atendimento em âmbito nacional, garantindo logística adequada, prazos reduzidos para emissão dos resultados e monitoramento contínuo de indicadores de desempenho, contribuindo para minimizar barreiras operacionais relacionadas ao diagnóstico molecular e favorecer a identificação oportuna dos pacientes elegíveis ao tratamento.

O financiamento da testagem molecular representa um compromisso adicional da Servier com a ampliação do acesso à medicina de precisão e à utilização adequada do ivosidenibe, sem gerar impacto financeiro adicional ao sistema.

Com o objetivo de avaliar de forma conservadora o impacto econômico da incorporação, esta AIO incluiu uma análise de cenário considerando o custo da testagem por NGS. Nesse cenário, o custo do exame foi aplicado à população de pacientes com diagnóstico confirmado de CCA avançado, conforme descrito no item 2.5.4 deste documento, permitindo estimar o impacto orçamentário potencial associado à identificação dos pacientes elegíveis ao tratamento com ivosidenibe. Ressalta-se, entretanto, que esse cenário é exploratório, uma vez que, na prática, o custo da testagem será integralmente financiado pela Servier e não representará ônus adicional para o mercado privado.

4. RESULTADOS

4.1. Pacientes elegíveis

A partir dos dados epidemiológicos considerados no modelo, incluindo a estimativa de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132 previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica, bem como das premissas de participação de mercado adotadas, foi estimado o número de pacientes elegíveis ao tratamento ao longo do horizonte temporal de 5 anos. As tabelas a seguir apresentam a distribuição estimada de pacientes por opção terapêutica em cada ano da análise.

Tabela 12. Pacientes elegíveis no cenário atual.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ivosidenibe	0	0	0	0	0
FOLFOX	**34**	**34**	**34**	**35**	**35**

Fonte: Elaboração própria.

Mesmo considerando uma incorporação progressiva da tecnologia, observa-se que o número absoluto de pacientes permanece reduzido ao longo de todo o horizonte temporal, refletindo a raridade da doença e da alteração molecular.

Tabela 13. Pacientes elegíveis no cenário proposto de incorporação da tecnologia.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ivosidenibe	8	14	19	24	29
FOLFOX	26	21	15	11	6

Fonte: Elaboração própria.

4.2. Impacto orçamentário

4.2.1. Cenário Preço CMED

A Tabela 14 apresenta os resultados da AIO da incorporação do ivosidenibe considerando o cenário base de difusão, sem aplicação de desconto comercial.

A análise estimou um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R$ 4,1 milhões no primeiro ano após a incorporação, alcançando R$ 15,3 milhões no quinto ano, em decorrência da ampliação gradual da participação de mercado ao longo do horizonte temporal. O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi estimado em R$ 49,1 milhões, correspondente a uma média anual de R$ 9,8 milhões, conforme apresentado na tabela abaixo.

Tabela 14. Resultado da AIO – Cenário Base Preço CMED em reais.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	4.070.312	4.083.337	4.096.403	4.109.512	4.122.662
Cenário proposto	8.187.912	11.259.464	13.995.153	16.638.389	19.518.795
Incremental	**4.117.601**	**7.176.127**	**9.898.750**	**12.528.877**	**15.396.132**

Fonte: Elaboração própria.

Considerando a inclusão dos custos do teste NGS para pacientes com diagnóstico confirmado de CCA avançado, o impacto orçamentário incremental acumulado ao longo dos 5 anos foi de R$ 51,7 milhões, com um média anual de R$ 10,3 milhões, conforme detalhado na tabela abaixo.

Tabela 15. Resultado da AIO – Cenário Base Preço CMED e com inclusão do custo do teste de NGS em reais.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	4.070.312	4.083.337	4.096.403	4.109.512	4.122.662
Cenário base com NGS	8.712.646	11.785.877	14.523.251	17.168.177	20.050.278
Incremental	**4.642.335**	**7.702.540**	**10.426.848**	**13.058.665**	**15.927.615**

NGS: Sequenciamento de Nova Geração. Fonte: Elaboração própria.

4.2.1.1. Cenário com aplicação de desconto comercial

Com base nas estimativas de pacientes elegíveis e nos custos considerados para a incorporação do ivosidenibe, foi estimado o impacto orçamentário incremental no horizonte temporal de 5 anos considerando um cenário com aplicação do desconto comercial proposto.

A AIO no cenário com desconto comercial estimou um impacto incremental de aproximadamente R$ 2,2 milhões no primeiro ano após a incorporação, alcançando R$ 8,5 milhões no quinto ano, em decorrência da ampliação gradual da participação de mercado ao longo do horizonte temporal. O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi estimado em R$ 27,1 milhões, correspondente a uma média anual de R$ 5,4 milhões, conforme detalhado na tabela abaixo.

Tabela 16. Resultado da AIO – Cenário com aplicação de desconto comercial proposto em reais.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	4.070.312	4.083.337	4.096.403	4.109.512	4.122.662
Cenário com desconto	6.319.154	8.053.586	9.572.966	11.032.115	12.640.696
Incremental	**2.248.843**	**3.970.250**	**5.476.563**	**6.922.603**	**8.518.033**

Fonte: Elaboração própria.

Considerando a inclusão do custo do teste NGS para pacientes com diagnóstico confirmado de CCA avançado, o impacto orçamentário incremental acumulado ao longo dos 5 anos foi de R$ 29,7 milhões, com um média anual de R$ 5,9 milhões conforme detalhado na tabela abaixo.

Tabela 17. Resultado da AIO Cenário com aplicação de desconto comercial proposto e inclusão do custo do teste de NGS em reais.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	4.070.312	4.083.337	4.096.403	4.109.512	4.122.662
Cenário com desconto e com teste NGS	6.843.888	8.580.000	10.101.064	11.561.903	13.172.179
Incremental	**2.773.577**	**4.496.663**	**6.004.660**	**7.452.391**	**9.049.516**

NGS: Sequenciamento de Nova Geração. Fonte: Elaboração própria.

A proposta comercial apresentada reduz substancialmente o impacto orçamentário incremental em comparação ao cenário baseado exclusivamente no preço CMED, contribuindo para aumentar a sustentabilidade da incorporação da tecnologia no sistema suplementar.

5. 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 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.

Apesar dessas limitações, foram adotadas premissas conservadoras em todas as etapas do modelo, buscando evitar superestimação da população elegível e do impacto financeiro.

6. CONCLUSÃO

Em linha com a indicação aprovada pela ANVISA e com as evidências clínicas disponíveis, a presente análise de impacto orçamentário avaliou a incorporação do ivosidenibe para o tratamento de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação *IDH1* R132, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

A população elegível estimada é reduzida, refletindo a raridade da doença, a presença de uma alteração molecular específica e a indicação em segunda linha de tratamento. Nesse contexto, a incorporação do ivosidenibe apresentou impacto orçamentário controlado para o SSS, estimado em uma média anual de R$ 9,8 milhões no cenário sem desconto comercial e de R$ 5,4 milhões considerando a proposta comercial apresentada.

A proposta de preço diferenciada, associada ao número limitado de pacientes elegíveis, reforça o potencial de incorporação da tecnologia de forma sustentável, contribuindo para ampliar o acesso a uma terapia inovadora destinada a uma população com importante necessidade terapêutica não atendida.

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.

Como parte desse compromisso, os Laboratórios Servier do Brasil apoiará a implementação da tecnologia por meio de iniciativas voltadas à ampliação do acesso ao diagnóstico molecular, incluindo o programa IDHentifique, que contribui para a identificação adequada dos pacientes elegíveis e favorece a utilização racional da tecnologia. Em conjunto, a proposta comercial e o apoio ao diagnóstico molecular reforçam o compromisso da empresa com a sustentabilidade do sistema suplementar e com a ampliação do acesso à medicina de precisão.

Por fim, complementarmente a este dossiê, serão disponibilizadas as planilhas do modelo em formato Excel, permitindo análises adicionais, caso consideradas pertinentes pelos avaliadores.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. [Internet]. BVS. 2012 [cited 2023 Feb 14]. p. 1–74. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf.

2. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Gerais [Internet]. Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais.

3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa | 2026 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA); 2026.

4. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 30 de setembro de 2020;17(9):557–88. doi:10.1038/s41575-020-0310-z

5. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. Cancer Discovery. American Association for Cancer Research Inc.; 2017. p. 943–62. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0245 PubMed PMID: 28818953.

6. Lamarca A, Kapacee Z, Breeze M, Bell C, Belcher D, Staiger H, et al. Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers. J Clin Med. 2020;9(9):1–18. .

7. Chamberlain CX, Faust E, Goldschmidt D, Webster N, Boscoe AN, Macaulay D, et al. Burden of illness for patients with cholangiocarcinoma in the United States: a retrospective claims analysis. J Gastrointest Oncol. 2021 Apr;12(2):658–68. .

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. [Internet]. BVS. 2012. p. 1–74. Available from:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf.

9. Bula Tibsovo (ivosidenibe). ANVISA.

10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica - IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação 2024 [Internet]. 2024 [citado 28 de junho de 2026]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html

11. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. Cancer Discovery. American Association for Cancer Research Inc.; 2017. p. 943–62. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0245 PubMed PMID: 28818953.

12. 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. 1º de novembro de 2021;7(11):1669–77. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3836 PubMed PMID: 34554208.

13. 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 Jun;21(6):796–807.

14. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. [Internet]. 2024. Available from: //www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos.

15. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos [Internet]. [citado 27 de abril de 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

16. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). 1ª. Santana de Parnaíba [SP]; 2022.

17. Brancato D, Treccarichi S, Bruno F, Coniglio E, Vinci M, Saccone S, et al. NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to Disease-Specific Applications. Int J Mol Sci. 1º de outubro de 2025;26(19):9597. doi:10.3390/ijms26199597

18. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). https://2026.sboc.org.br/diretrizes-publicas/. 2026. Diretrizes de tratamentos oncológicos - tumores do trato gastroinstestinal superior - Vias biliares.

19. Vogel A, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open. janeiro de 2025;10(1):104003. doi:10.1016/j.esmoop.2024.104003

20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Biliary Tract Cancers - Version 1.2026 [Internet]. 2026 [citado 29 de março de 2026]. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517

21. Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR ANEXO II. Rio de Janeiro : ANS, 2016.