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 Econômica 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

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: Juliana Festa de Vasconcellos[a], Pedro Holanda Ferreira[b], Gabriel Marasco[c] e Tayná Valerio[d]

Revisão: Luciana Mardegan[e]

[a] Biomédica, Head de Market Access no Laboratórios Servier do Brasil

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

c Lead de Modelagem Econômica na Origin Health

[d] Farmacêutica, Analista de acesso estratégico no Laboratórios Servier do Brasil

[e] Médica, Gerente médica de Oncologia

Avaliação Econômica – Laboratórios Servier do Brasil LTDA.

Rio de Janeiro, julho 2026.

55p.

1. Ivosidenibe 2. Oncologia 3. Colangiocarcinoma avançado

I. Laboratórios Servier do Brasil LTDA

II. Ivosidenibe no tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

SUMÁRIO

SUMÁRIO 3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES 5
LISTA DE TABELAS 7
LISTA DE FIGURAS 8
RESUMO EXECUTIVO 9
1. OBJETIVO 10
2. MÉTODOS 10
2.1 Perspectiva 12
2.2 População-alvo 12
2.3 Intervenção 12
2.4 Comparador 13
2.5 Estrutura do modelo 14
2.6 Horizonte temporal e duração do ciclo 15
2.7 Taxa de desconto 15
2.8 Desfechos 15
2.9 Análise de sensibilidade 16
2.10 Software 16
3. INPUTS DO MODELO 17
3.1 Dados de eficácia 17
3.2 Dados de utilidade 19
3.3 Eventos adversos 19
3.4 Mortalidade 20
3.5 Utilização de recursos e custos 20
3.5.1 Regime de dosagem 20
3.5.2 Custos dos medicamentos 21
3.5.3 Custo de EAs e fim de vida 22
4. RESULTADOS 24
4.1 Análise econômica com base no preço CMED 24
4.1.1 Dados de mundo real – FOLFOX 24
4.1.2 Ensaio Clínico ABC-06 – FOLFOX 25
4.2 Análise econômica com base no preço CMED com desconto 25
4.2.1 Dados de mundo real – FOLFOX 25

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

4.2.2 Ensaio Clínico ABC-06 –FOLFOX 26
4.3 Análises de sensibilidade 27
4.3.1 Análise de sensibilidade univariada 27
4.3.2 Análise de sensibilidade probabilística 28
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 33
ANEXO 1 36
ANEXO 2 – Resultados Cenário vs. BSC 39
Cenário vs BSC 39
Cenário vs BSC - Desconto 41
ANEXO 3 42

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

5-FU	5-fluorouracil
AIC	Critério de informação de Akaike
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
BIC	*Bayesian information criterion*
BSC	*Melhor tratamento de suporte (do inglês, best supportive care)*
CAPOX	Capecitabina + oxaliplatina
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CCA	Colangiocarcinoma
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	Evento adverso
EQ-5D	*EuroQol-5 Dimension*
ESMO	*European Society For Medical Oncology*
FOLFOX	Ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina
HR	*Hazard ratio*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IDH	Isocitrato desidrogenase
ITC	Comparação indireta de tratamento, do inglês *Indirect treatment comparison*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NGS	Sequenciamento de nova geração
PF	Preço fábrica
PTC	Parecer técnico-científico
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RPSFT	*Rank-Preserving Structural Failure Time Model*
SG	Sobrevida global

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema de Saúde Suplementar

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros de avaliação econômica. 10
Tabela 2. EAs de grau maior ou igual a 3. 20
Tabela 3. Custos do tratamento com ivosidenibe..... 21
Tabela 4. Custo de eventos adversos e fim de vida. 22
Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário dados de mundo real. 24
Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário dados ensaio clínico. 25
Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário dados mundo real. 25
Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário ensaio clínico. 26
Tabela 9. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada. 36
Tabela 10. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística. 37
Tabela 11. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário sem desconto. 39
Tabela 12. Resultados da análise de custo-efetividade vs BSC – cenário com desconto. 41

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama do modelo de Markov com abordagem de sobrevida particionada. 14

Figura 2. Diagrama de tornado – análise univariada – Cenário estudo Niger et al., 2025. 27

Figura 3. Diagrama de tornado – análise univariada – Cenário estudo ABC-06. 28

Figura 4. Plano de custo efetividade de ivosidenibe versus FOLFOX – Estudo Niger et al., 2025. 28

Figura 5. Plano de custo efetividade de ivosidenibe versus FOLFOX – Estudo Niger et al., 2025. 29

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia rara e agressiva, frequentemente diagnosticada em estadiamentos avançados, o que resulta em prognóstico desfavorável. No sistema de saúde suplementar (SSS) brasileiro, atualmente não há terapias-alvo incorporadas ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para pacientes com CCA avançado portadores da mutação *IDH1* R132, que tenham progredido a terapias prévias. Nesse contexto, pacientes com essa alteração molecular recebem, na prática clínica, tratamentos quimioterápicos não direcionados, como o esquema ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina (FOLFOX). O FOLFOX apresenta benefício clínico limitado para essa população específica, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas alinhadas ao perfil molecular da doença.

Avaliação Econômica: Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade e de custo-utilidade utilizando um modelo de Markov e um modelo de sobrevida particionada. A análise adotou o horizonte temporal *lifetime* e ciclos semanais, sob a perspectiva do SSS. A progressão da doença foi estruturada em três estados de saúde mutuamente exclusivos: sobrevida livre de progressão, pós-progressão e óbito. Como comparadores foram considerados o esquema quimioterápico FOLFOX e o placebo. Os custos inseridos foram custos diretos relacionados ao tratamento, bem como os custos relacionados progressão e morte. O tratamento dos pacientes adultos com CCA avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132, que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, proporcionou ganhos em efetividade em relação ao FOLFOX, de 0,54 anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) e 0,80 anos de vida ajustado (AVG). Considerando-se os custos incrementais estimados, obtém-se a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 1.097.005 /AVAQ e R$ 744.722/AVG em comparação ao FOLFOX e R$ 665.597/AVAQ e de R$ 451.853/AVG ao aplicar o desconto proposto para esta submissão. Utilizando os dados do estudo ABC-06, juntamente com o desconto supracitado, esses valores são de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 739.081 por AVAQ e de R$ 486.385 por AVG. As análises de sensibilidade determinística e probabilística mostraram a robustez do modelo, sem que nenhum das variáveis testadas mudassem de forma expressiva os resultados no cenário apresentado.

1. OBJETIVO

O objetivo desta análise econômica foi determinar os custos e os ganhos clínicos do de ivosidenibe no tratamento de colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica e que tenham mutação no gene *IDH1* R132, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) em comparação à quimioterapia disponível (ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina [FOLFOX]) e placebo.

2. MÉTODOS

A seguinte pergunta de pesquisa foi realizada: "Qual é a razão custo-efetividade e custo-utilidade do ivosidenibe no tratamento 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, em comparação ao atual tratamento disponível?" Essa avaliação seguiu as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil (1).

A Tabela 1 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do modelo econômico que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Tabela 1. Parâmetros de avaliação econômica.

Métodos de modelagem	Custo-efetividade e custo utilidade
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Horizonte temporal	*Life-time*
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
Tecnologia	Ivosidenibe
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.
Taxa de desconto anual	5% ao ano para custos e desfechos

Desfechos de saúde	AVG e AVAQ
Mensuração da efetividade	Os dados de efetividade foram baseados no estudo ClarIDHy (2,3), Niger *et al.,* 2025 (4) e estudo ABC-06 (5).
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (*utility*)	Baseados nos dados do estudo ClarIDHy, através do instrumento *EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D).
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 fábrica ICMS 18% (PF 18%), reportados pela CMED em maio de 2026. (6) Além disso foi considerado 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)
Unidade monetária	Reais (R$)
Métodos analíticos	Markov com abordagem de sobrevida particionada. O modelo baseou-se em três estados de saúde mutuamente exclusivos: doença livre de progressão, progressão e morte.
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Limitações	As principais limitações incluem a dificuldade em obter parâmetros de custos devido à falta de bases de dados públicas e à heterogeneidade de valores no SSS. Para mitigar, foi utilizada a opinião de especialistas; no entanto, esses custos tiveram um impacto limitado nos resultados, sendo inferiores aos custos de tratamento estimados com base nos preços da CMED. Além disso, não estão disponíveis dados de utilidade específicos para a população brasileira com a condição avaliada. Dessa forma, foram utilizados dados internacionais como referência, abordagem frequentemente adotada quando inexistem dados locais, permitindo dar prosseguimento à análise.
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.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Dados apresentados em planilha de Microsoft Excel®.

BSC: Melhor tratamento de suporte (do inglês, *best supportive care)*; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; CCA: colangiocarcinoma; EQ-5D: EuroQol-5 Dimension; AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AVG:

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

anos de vida ganhos; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; IDH: Isocitrato desidrogenase; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; AIC: critérios de informação de Akaike; BIC: critérios de informação Bayesiano; CMED: Câmara de Regulação de Medicamentos; PF: preço fábrica; EAs: eventos adversos; SSS: sistema de saúde suplementar.

2.1 Perspectiva

A perspectiva do modelo foi a do Sistema Suplementar de Saúde (SSS).

2.2 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.

2.3 Intervenção

O uso de ivosidenibe é recomendado pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (8) e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (9) como uma opção terapêutica específica para pacientes com CCA avançado ou metastático que tenham progredido após a primeira linha de tratamento e apresentem a mutação *IDH1* R132. Essas diretrizes, amplamente reconhecidas e baseadas em evidências robustas, destacam o papel de ivosidenibe como uma opção recomendada para essa população específica, respaldando sua eficácia e segurança. Além disso, as diretrizes da SBOC também recomendam, com o nível de evidência alta e uma força de recomendação forte, o uso de ivosidenibe como tratamento de escolha para pacientes com mutação *IDH1* R132 que apresentaram progressão após a primeira linha de terapia sistêmica.

Todas essas recomendações refletem o entendimento de que terapias-alvo oferecem benefícios clínicos relevantes em uma população com opções terapêuticas limitadas e elevada necessidade médica não atendida.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

2.4 Comparador

Atualmente, no contexto do SSS, pacientes com CCA avançado ou metastático que não respondem ao tratamento de primeira linha não dispõem de opções terapêuticas alvo-direcionadas especificamente indicadas para aqueles com mutação *IDH1* R132, configurando uma importante lacuna no cuidado desses pacientes.

Para a análise econômica do ivosidenibe, foi selecionado como comparador o esquema quimioterápico FOLFOX. O FOLFOX foi utilizado como comparador principal por estar disponível no SSS e devido a sua utilização na prática clínica. Adicionalmente, o regime FOLFOX foi recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por ser uma terapia disponível na prática clínica para essa perspectiva e foi recomendado o seu uso na avaliação de tecnologias de saúde (ATS) realizada previamente para essa tecnologia e linha de tratamento.

No entanto, é essencial destacar que não há estudos comparativos diretos entre o ivosidenibe e o FOLFOX, o que limita a precisão e a confiabilidade da avaliação. Adicionalmente, as evidências de eficácia do FOLFOX (estudo ABC-06 (5)) não são específicas para a população de pacientes com CCA portadores da mutação *IDH1* R132, uma vez que os resultados disponíveis derivam de estudos conduzidos em populações heterogêneas (que incluem diferentes subtipos de câncer de vias biliares, incluindo CCA e câncer de vesícula biliar), abrangendo diferentes subtipos tumorais, estágios da doença e perfis distintos de biomarcadores, ou seja, sem análises robustas direcionadas a esse subgrupo molecular. Essa heterogeneidade compromete a validade dos resultados e torna inadequada a suposição de que o prognóstico e o efeito do tratamento sejam equivalentes entre os diferentes subgrupos, especialmente para pacientes com CCA e mutação *IDH1* R132.

Por conta dessas limitações, também será realizado uma análise econômica complementar com base no estudo de Niger *et al.*, 2025 (4), que fornece dados do mundo real sobre o uso de ivosidenibe em pacientes com CCA com mutação *IDH1* R132. Este estudo é crucial por apresentar uma análise comparativa direta entre ivosidenibe e FOLFOX em segunda linha. Estes achados, derivados de uma análise de mundo real oferecem uma base mais robusta para a avaliação de custo-efetividade em comparação com a análise indireta baseada no estudo ABC-06.

É importante ressaltar que o BSC foi o comparador direto utilizado no ensaio clínico pivotal ClarIDHy (ANEXO 2) (2,3), o que permite o fornecimento de estimativas de eficácia mais

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

robustas, uma vez que não depende de comparações indiretas ou do envolvimento de outros estudos na avaliação do custo-efetividade. No entanto, deve-se notar que o este ensaio clínico foi iniciado antes da publicação do estudo ABC-06, época em que o placebo era considerado o comparador padrão e apropriado. Contudo, desde a consolidação dos dados do ABC-06, os pacientes em segunda linha passaram a receber o esquema FOLFOX como padrão terapêutico; portanto, embora a comparação com o placebo seja metodologicamente sólida dentro do contexto do estudo original, ela isoladamente não reflete a prática atual do mundo real na perspectiva considerada. Assim, a inclusão deste cenário adicional como um objetivo alternativo e conservador visa refletir o contexto do BSC, contribuindo para ampliar a robustez da avaliação econômica sob diferentes perspectivas de prática assistencial.

2.5 Estrutura do modelo

A avaliação econômica foi construída com um modelo de Markov, em abordagem de sobrevida particionada e em ciclos semanais. Sobrevida particionada é uma metodologia amplamente utilizada no contexto de doenças metastáticas e recomendada por agências de ATS para esse grupo de doenças. (10).

O modelo é composto por três estados de saúde entre os quais os pacientes podem transitar nos estados “livre de progressão”, “progressão” e “morte” conforme demonstrado na Figura 1.

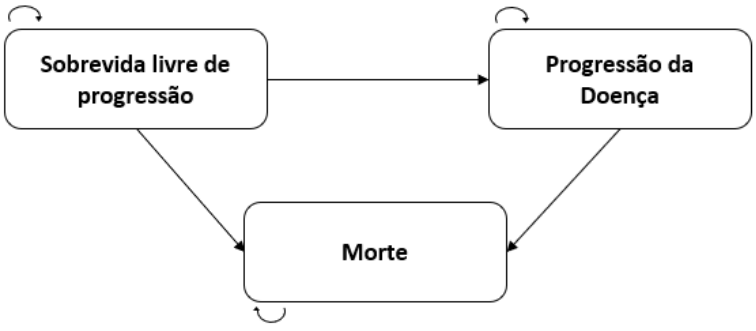


Figura 1. Diagrama do modelo de Markov com abordagem de sobrevida particionada.

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

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

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).

2.6 Horizonte temporal e duração do ciclo

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. Esse período foi considerado longo o bastante para acompanhar mais de 99% dos pacientes até o desfecho de morte.

A duração do ciclo foi semanal, escolhida para permitir uma abordagem granular na captação de custos e benefícios incrementais devido à agressividade da doença, que pode levar ao óbito de forma rápida e requer uma abordagem de monitoramento e tratamento frequente.

2.7 Taxa de desconto

Foi adotada a taxa de desconto de 5% ao ano para custos e para efetividade, seguindo a recomendação da Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (1).

2.8 Desfechos

Os desfechos clínicos considerados foram mensurados em termos de anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição do medicamento, acompanhamento e monitoramento do paciente, manejo de eventos adversos (EAs) e fim da

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

vida. Custos indiretos não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

2.9 Análise de sensibilidade

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). As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 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 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%).

2.10 Software

Foi elaborada uma análise econômica com modelagem do tipo Markov, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) em linguagem *Visual Basic for Applications*, com uma planilha padronizada.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

3. INPUTS DO MODELO

3.1 Dados de eficácia

Os dados de SLP e SG de ivosidenibe e BSC foram obtidos a partir do estudo ClarIDHy (2,3). Vale esclarecer que, para a análise de SG do BSC, foram utilizados os resultados que levam em consideração o ajuste para *crossover*. Essa abordagem foi necessária devido ao substancial índice de *crossover* observado no estudo ClarIDHy (2,3), cuja previsão em protocolo foi eticamente fundamentada.

O ClarIDHy (2,3) foi desenhado em conjunto com associações de pacientes para garantir um desenho centrado em suas necessidades. Diante dos resultados preliminares positivos do ivosidenibe, permitir que os pacientes do braço placebo recebessem o medicamento após a progressão da doença (*crossover*) foi a alternativa eticamente mais adequada. Negar o acesso a uma terapia com benefício clínico já demonstrado seria injustificável.

Como consequência, a taxa de *crossover* na análise final atingiu 70%. Esse alto índice significa que a maioria dos pacientes do braço BSC recebeu ivosidenibe pós-progressão, o que tendeu a prolongar a SG desse grupo e, consequentemente, enviesar o resultado comparativo da eficácia isolada do BSC. Para neutralizar esse viés e de forma pré especificada, aplicou-se o modelo estatístico *Rank-Preserving Structural Failure Time* (RPSFT). O uso dos resultados ajustados permitiu reestimar a SG do grupo BSC como se esses pacientes tivessem recebido apenas o BSC (e não BSC seguido por ivosidenibe). Essa metodologia reflete com maior precisão o cenário real de comparação e alinha-se às práticas metodológicas amplamente aceitas e submetidas em outras avaliações de ATS.

As curvas de SLP e SG de ivosidenibe e BSC foram extrapoladas para todo o horizonte temporal proposto utilizando as funções exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz e gama. Para determinar qual curva seria a mais apropriada, foi realizada a inspeção visual das curvas parametrizadas com as curvas reportadas em cada estudo, e foi utilizado o critério de valor mínimo de *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC).

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 curvas de SG e SLP do ivosidenibe obtidas a partir do estudo ClarIDHy (2,3).

Niger *et al.,* 2025 (4) conduziram um estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico envolvendo 46 pacientes com CCA avançados portadores de mutação *IDH1*, tratados com ivosidenibe em 11 centros europeus entre maio de 2021 e setembro de 2024. Os pacientes receberam ivosidenibe em segunda linha (43,5%) ou em terceira linha ou posterior (56,5%). A SLP mediana foi de 3,7 meses (intervalo de confiança [IC] 95%: 2,2 a 36,5) e a SG mediana foi de 11,5 meses (IC 95%: 9,5 a 36,5). A taxa de controle de doença foi de 56,5%, e o perfil de segurança foi consistente com os dados do ensaio clínico ClarIDHy. Em uma análise exploratória pré-planejada, os autores compararam ivosidenibe com quimioterapia de segunda linha (FOLFOX/CAPOX[1]) utilizando um grupo controle histórico de 41 pacientes com CCA e mutação *IDH1* R132 (4), que haviam recebido quimioterapia baseada em oxaliplatina antes da disponibilidade do ivosidenibe. Nessa análise, ivosidenibe demonstrou superioridade significativa tanto em SLP (4,1 *vs*. 2,8 meses; HR: 0,47 [IC 95%: 0,23 a 0,96]; p-valor=0,01) quanto em SG (não alcançada *vs*. 9,1 meses; HR: 0,46 [IC 95%: 0,28 a 0,75]; p-valor=0,04).

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. Para a comparação de SG entre ivosidenibe e FOLFOX, foi utilizada uma comparação indireta de tratamentos (ITC) pelo método de Bucher, com abordagem frequentista, em lugar de uma abordagem bayesiana, dada a base de evidência limitada, com apenas dois estudos disponíveis que reportam dados para FOLFOX nesta população (CCA em segunda linha). O método de Bucher permite comparar indiretamente dois tratamentos por meio de um comparador comum (neste caso, BSC), pressupondo similaridade suficiente entre os ensaios no que diz respeito à população, ao desenho do estudo, às medidas de desfecho e à distribuição dos modificadores de efeito do tratamento. Para corrigir o viés decorrente do cruzamento (*crossover*) de pacientes entre os braços do estudo ClarIDHy, na ITC, foi aplicado o modelo pré-especificado de RPSFT. Os dados de SG do FOLFOX foram obtidos aplicando HR *versus* ivosidenibe, obtida na ITC, a curva de SG do ivosidenibe obtida a partir do estudo ClarIDHy. Contudo, a ITC de Bucher versus FOLFOX só foi viável para o desfecho

[1] O tratamento quimioterápico administrado baseou-se nos protocolos FOLFOX ou capecitabina + oxaliplatina (CAPOX). No regime CAPOX, o 5-FU é substituído pela capecitabina oral, um pró-fármaco do 5-FU, mantendo-se a estrutura do regime terapêutico.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

de SG, uma vez que os dados de SLP não foram reportados para o braço controle (BSC) do estudo ABC-06, impossibilitando a ligação entre comparadores comuns para esse desfecho. Na ausência de uma comparação indireta formal para a SLP, foi realizada uma comparação naïve utilizando estimativas de SLP não ajustadas para FOLFOX, baseadas em curvas paramétricas (log-normal) ajustadas a dados pseudo-individuais recriados segundo a metodologia de Guyot *et al.*, 2012 (11)

Os valores detalhados para as curvas de SLP e SG são apresentadas no ANEXO 2.

3.2 Dados de utilidade

Os valores de utilidade foram derivados de dados em nível de paciente coletados prospectivamente ao longo do estudo ClarIDHy (2,3), por meio do instrumento *EuroQol 5-Dimension* (EQ-5D). As utilidades foram estimadas de acordo com os estados de saúde do modelo, sendo adotado o valor de 0,725 para o estado de SLP e 0,656 para o estado pós-progressão. Esses valores refletem as médias observadas durante o período correspondente a cada estado de saúde no estudo clínico. Idealmente, dá-se preferência a dados de utilidade específicos da população brasileira, a fim de refletir com maior precisão as preferências e a qualidade de vida dos pacientes no contexto nacional. No entanto, até o momento, não existem estudos brasileiros robustos publicados que forneçam valores de utilidade para a população com CCA avançado ou condições semelhantes. Essa escassez de dados nacionais é uma limitação reconhecida na literatura e em ATS conduzidas no país tanto na perspectiva pública como na privada. Diante disso, foram utilizados dados de utilidade provenientes de estudos internacionais de alta qualidade metodológica, que já foram aceitos e empregados por outras agências internacionais de ATS em avaliações e recomendações positivas para essa mesma indicação. Essa abordagem assegura consistência, comparabilidade e alinhamento com padrões internacionais, na ausência de dados brasileiros específicos.

3.3 Eventos adversos

A análise considerou apenas os EAs de grau maior ou igual a 3 que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes do estudo ClarIDHy (2,3) e do estudo ABC-06 (5), conforme detalhado na Tabela 2.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Tabela 2. EAs de grau maior ou igual a 3.

EAs	Ivosidenibe	FOLFOX
Ascite	7,44%	0,00%
Anemia	3,31%	2,47%
Fadiga	3,31%	11,11%
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	2,48%	0,00%
Hiponatremia	3,31%	0,00%
Bilirrubina sanguínea aumentada	5,79%	0,00%
Hipofosfatemia	2,48%	0,00%
Infecção	0,00%	15,00%
Neutropenia	0,00%	10,00%

Fonte: elaboração própria. EAs: eventos adversos; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina.

3.4 Mortalidade

Foram utilizadas probabilidades de mortalidade geral específicas por idade e gênero apresentadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(12) para ajustar a mortalidade no modelo desenvolvido. Essas probabilidades foram aplicadas de modo a garantir que as probabilidades de SLP e SG sejam sempre iguais ou superiores às probabilidades de mortalidade geral. Essa abordagem assegura que as caudas planas dos modelos paramétricos não resultem em projeções implausíveis de SG a longo prazo, mantendo a integridade e a validade dos resultados ao longo do horizonte temporal do estudo.

3.5 Utilização de recursos e custos

3.5.1 Regime de dosagem

A dose recomendada de ivosidenibe é administrada por via oral na forma de comprimidos revestidos, sendo a dose recomendada de 500 mg (equivalente a dois

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

comprimidos de 250 mg) uma vez ao dia. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou até que o tratamento não seja tolerado pelo paciente. (13)

A posologia do esquema quimioterápico FOLFOX ocorre a cada duas semanas e consiste em 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.

3.5.2 Custos dos medicamentos

3.5.2.1 Preço dos medicamentos com base na CMED

O custo do ivosidenibe foi baseado no preço fábrica (PF) com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, conforme dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizados para março de 2026 (9). Para o esquema FOLFOX, foi considerado o custo médio dos medicamentos que compõem o regime terapêutico, calculado a partir dos respectivos preços de referência. Já o BSC, por não corresponder a uma intervenção farmacológica específica, teve seus custos estimados com base na utilização de recursos assistenciais relacionados ao manejo clínico e controle de sintomas, sem custo de intervenção (Tabela 3).

Tabela 3. Custos do tratamento com ivosidenibe.

Medicamento	Custo mensal (R$)	Referência
Ivosidenibe	R$ 105.807,25	CMED Maio de 2026 - PF 18% (14)
Ivosidenibe – Preço proposto	R$ 67.302,62	Preço proposto
5-FU	R$ 0,03	CMED Maio de 2026 - PF 18% (14)
Oxaliplatina	R$ 49,46	CMED Maio de 2026 - PF 18% (14)
Folinato de cálcio	R$ 2,12	CMED Maio de 2026 - PF 18% (14)

Fonte: elaboração própria. 5-FU: 5-fluorouracil; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PF: preço fábrica.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

3.5.2.2 Proposta de desconto para ivosidenibe

No contexto da presente submissão ao Rol da ANS, foi considerada, para fins desta análise, uma proposta de precificação alternativa para o ivosidenibe, com o objetivo de explorar cenários que favoreçam a ampliação do acesso e a sustentabilidade do SSS. Essa abordagem busca refletir o compromisso do detentor do registro em avaliar estratégias que possam facilitar a incorporação de novas terapias, especialmente em áreas de necessidade médica não atendida.

O cenário econômico apresentado contempla uma redução de preço substancial em relação ao PF 18% vigente, com o intuito de avaliar o potencial impacto orçamentário sob diferentes perspectivas de acesso. Tal exercício visa demonstrar possíveis caminhos para equilibrar inovação terapêutica e sustentabilidade assistencial no contexto brasileiro.

3.5.3 Custo de EAs e fim de vida

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.

O microcusteio completo, contendo todas as categorias de custos e suas respectivas justificativas, está apresentado no ANEXO 3. Os valores resultantes desse microcusteio, que representam os custos associados ao manejo dos pacientes com CCA, foram incorporados ao modelo econômico.

Tabela 4. Custo de EAs e fim de vida.

EAs	Custo
Ascite	R$ 3.107,00
Anemia	R$ 4.549,00
Fadiga	R$ 3.107,00
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	R$ 6.135,67

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Hiponatremia	R$ 3.107,00
Bilirrubina sanguínea aumentada	R$ 6.135,67
Hipofosfatemia	R$ 3.336,86
Infecção	R$ 4.549,00
Neutropenia	R$ 4.549,00
Fim de vida	R$ 11.150,18

Fonte: elaboração própria. EAs: eventos adversos.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

4. RESULTADOS

4.1 Análise econômica com base no preço CMED

4.1.1 Dados de mundo real – FOLFOX

Os resultados da análise de custo-efetividade utilizando dados do estudo Niger *et al.,* 2025 (4), com dados de mundo real, estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário dados de mundo real.

Parâmetros	Ivosidenibe	FOLFOX	Incremental
Sobrevida livre de progressão	R$ 649.412	R$ 55.584	**R$ 593.828**
Tratamento	R$ 644.359	R$ 52.170	**R$ 592.190**
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 1.820	**R$ 2.056**
EAs	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	R$ 671.341	R$ 75.066	**R$ 596.275**
AVAQ	0,99	0,44	**0,54**
AV	1,45	0,65	**0,80**
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**R$ 1.097.005**	
RCEI (R$ / AV ganho)		**R$ 744.722**	

Fonte: Elaboração própria. EAs: eventos adversos; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: Anos de vida; RCUI: Razão custo-utilidade incremental RCEI: Razão custo-efetividade incremental.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

4.1.2 Ensaio Clínico ABC-06 – FOLFOX

Os resultados da análise de custo-efetividade utilizando dados do ensaio clínico ABC-06 (5) estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário dados ensaio clínico.

Parâmetros	Ivosidenibe	FOLFOX	Incremental
Sobrevida livre de progressão	R$ 649.412	R$ 88.644	**R$ 560.768**
Tratamento	R$ 644.359	R$ 83.334	**R$ 561.025**
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 3.715	**R$ 161**
EAs	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	R$ 671.341	R$ 103.990	**R$ 567.352**
AVAQ	0,99	0,44	**0,54**
AV	1,45	0,65	**0,80**
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**R$ 1.259.741**	
RCEI (R$ / AV ganho)		**R$ 829.029**	

Fonte: Elaboração própria. EAs: eventos adversos; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: Anos de vida; RCUI: Razão custo-utilidade incremental RCEI: Razão custo-efetividade incremental.

4.2 Análise econômica com base no preço CMED com desconto

4.2.1 Dados de mundo real – FOLFOX

Os resultados da análise de custo efetividade utilizando dados do estudo Niger *et al.*, 2025 (4), com dados de mundo real, estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade – Cenário dados mundo real.

Parâmetros	Ivosidenibe	FOLFOX	Incremental

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Sobrevida livre de progressão	R$ 414.922	R$ 55.584	**R$ 359.337**
Tratamento	R$ 409.869	R$ 52.170	**R$ 357.699**
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 1.820	**R$ 2.056**
EAs	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	R$ 436.851	R$ 75.066	**R$ 361.784**
AVAQ	0,99	0,44	**0,54**
AV	1,45	0,65	**0,80**
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**R$ 665.597**	
RCEI (R$ / AV ganho)		**R$ 451.853**	

Fonte: Elaboração própria. EAs: eventos adversos; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: Anos de vida; RCUI: Razão custo-utilidade incremental RCEI: Razão custo-efetividade incremental.

4.2.2 Ensaio Clínico ABC-06 –FOLFOX

Os resultados da análise de custo-efetividade utilizando dados do ensaio clínico ABC-06 (5) estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário ensaio clínico.

Parâmetros	Ivosidenibe	FOLFOX	Incremental
Sobrevida livre de progressão	R$ 414.922	R$ 88.644	**R$ 326.277**
Tratamento	R$ 409.869	R$ 83.334	**R$ 326.534**
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 3.715	**R$ 161**
EAs	R$ 1.177	R$ 1.595	**-R$ 418**
Progressão	R$ 4.779	R$ 2.365	**R$ 2.414**

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Pós-Progressão	R$ 6.394	R$ 1.931	**R$ 4.463**
Morte	R$ 10.756	R$ 11.049	**-R$ 294**
Custo total	R$ 436.851	R$ 103.990	**R$ 332.861**
AVAQ	0,99	0,54	**0,45**
AV	1,45	0,77	**0,68**
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**R$ 739.081**	
RCEI (R$ / AV ganho)		**R$ 486.385**	

Fonte: Elaboração própria. Eventos adversos: EAs; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: Anos de vida; RCUI: Razão custo-utilidade incremental RCEI: Razão custo-efetividade incremental.

4.3 Análises de sensibilidade

4.3.1 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade determinística das comparações entre ivosidenibe e FOLFOX, estão apresentados no diagrama de tornado das figuras abaixo. 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.



Figura 2. Diagrama de tornado – análise univariada – Cenário estudo Niger et al., 2025.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

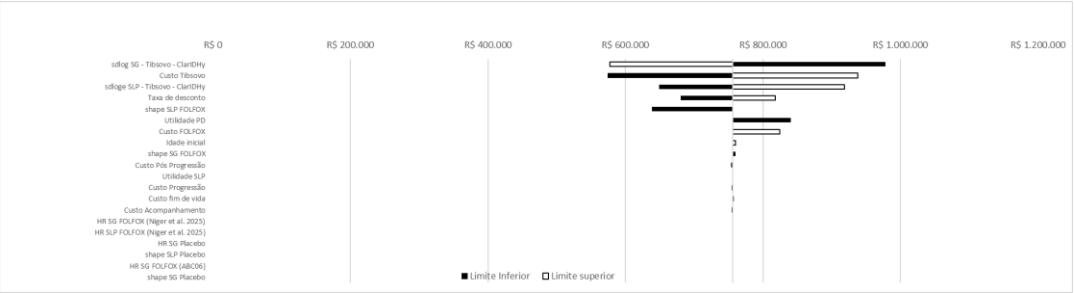


Figura 3. Diagrama de tornado – análise univariada – Cenário estudo ABC-06.

4.3.2 Análise de sensibilidade probabilística

O resultado da análise de sensibilidade probabilística da comparação entre ivosidenibe e FOLFOX são apresentados nas figuras abaixo.

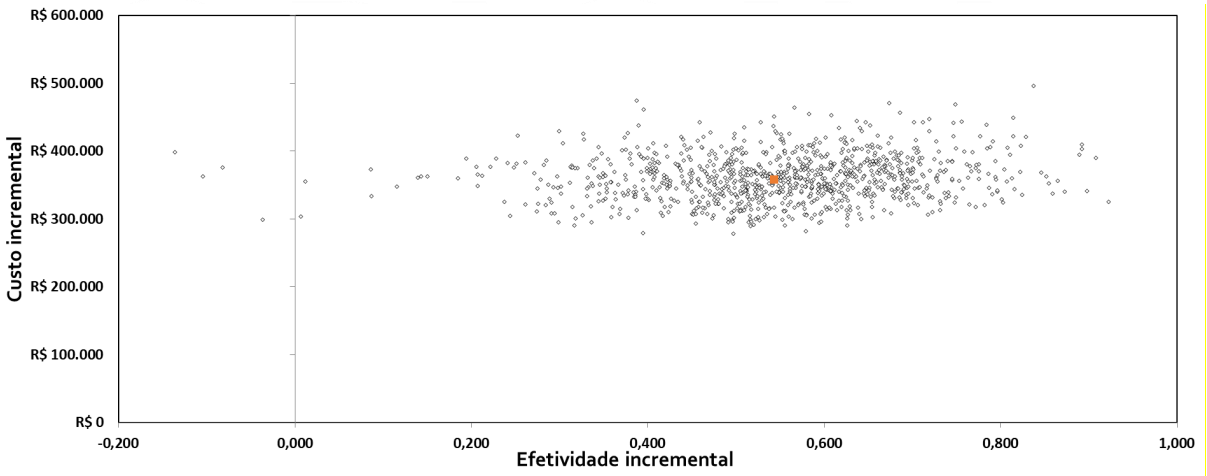


Figura 4. Plano de custo efetividade de ivosidenibe *versus* FOLFOX – Estudo Niger et al., 2025.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

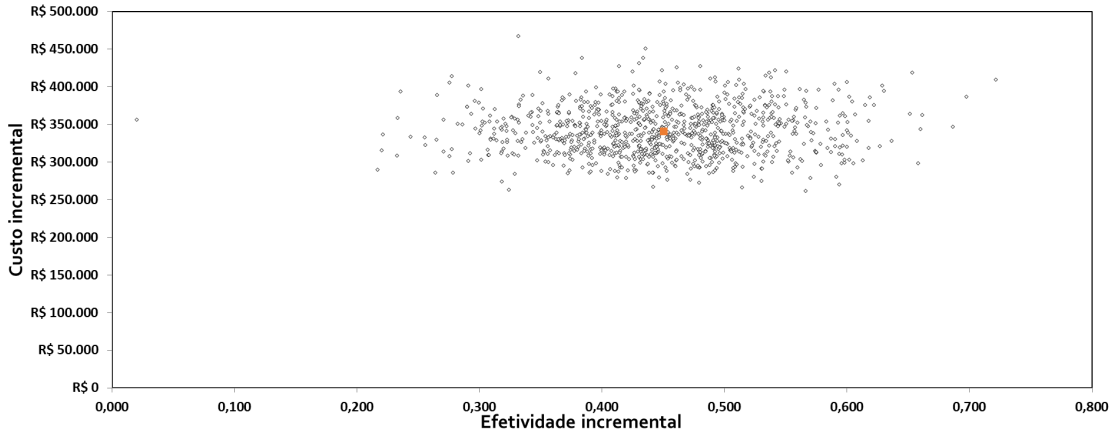


Figura 5. Plano de custo efetividade de ivosidenibe *versus* FOLFOX – Estudo ABC-06.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo econômico desenvolvido e apresentado à ANS neste documento como parte do processo de solicitação de incorporação do ivosidenibe na cobertura obrigatória pelos planos de saúde indica ganhos de AVAQ e SG em relação ao FOLFOX e ao BSC. Observamos que, ao comparar o ivosidenibe ao FOLFOX, utilizando o preço proposto para esta submissão e os dados do estudo pivotal ClarIDHy e o estudo Niger *et al.*, 2025 obtêm-se uma RCEI de R$ 665.597 por AVAQ e de R$ 451.853 por AVG. Utilizando os dados do estudo ABC-06 (5), esses valores são de RCEI de R$ 739.081 por AVAQ e de R$ 486.385 por AVG.

Esses dados reforçam a eficácia do ivosidenibe em comparação com o tratamento padrão, destacando seu valor em cenários clínicos reais. Esses resultados são particularmente positivos, considerando que o ivosidenibe está sendo comparado a um tratamento inespecífico e de custo muito baixo, que, além de ser menos direcionadas, proporciona resultados clínicos inferiores. O custo adicional do ivosidenibe é justificado pelos benefícios clínicos para o subgrupo de pacientes com *IDH1*, evidenciando seu valor como uma opção terapêutica eficaz para pacientes com uma condição tão agressiva como o CCA. Ressalta-se que atualmente, a ausência de terapias específicas e direcionadas para esse subgrupo de pacientes deixa uma lacuna terapêutica significativa. Dessa forma, a incorporação do ivosidenibe pode estabelecer um novo padrão de cuidado onde anteriormente não havia alternativa personalizada.

A análise utilizando dados do estudo Niger *et al*., 2025 (4) é importante, pois reflete uma análise de dados de mundo real que pode oferecer insights mais precisos sobre a eficácia do ivosidenibe em uma população de pacientes que pode não ser totalmente representada em ensaios clínicos controlados. Essa abordagem permite uma avaliação mais abrangente dos benefícios do tratamento, considerando a heterogeneidade das respostas ao tratamento na prática clínica. Vale reforçar que estes são os únicos dados suficientemente robustos que comparam o ivosidenibe e o FOLFOX na população correta em cenário de mundo real. O estudo de Niger *et al*. (4) demonstra rigor metodológico, utilizando uma análise pré-especificada e pareamento por escore de propensão para garantir a precisão dos resultados.

O preço considerado nas análises econômicas do cenário sem desconto está em conformidade com o teto regulatório aprovado e atualmente publicado pela CMED. Adicionalmente ao cenário alternativo, foi conduzida uma análise de preço com desconto, refletindo práticas recém-estabelecidas pela ANS, com o objetivo de mitigar incertezas e avaliar a robustez das estimativas de impacto orçamentário. Esse desconto será pactuado com a ANS

considerando uma parcela na CMED e outra parcela em acordo comercial estabelecido no Termo de Responsabilidade que será encaminhado.

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.

Os resultados reforçam que a incorporação da tecnologia é viável do ponto de vista econômico, especialmente quando considerados o perfil clínico da população, a ausência de alternativas terapêuticas direcionadas e o impacto absoluto limitado para o SSS.

Em relação as 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.

Conforme apresentado no parecer técnico-científico (PTC) que acompanha a presente submissão, os dados do estudo ClarIDHy (2,3) mostraram benefícios clínicos consideráveis nos desfechos de SLP e SG, sendo superiores ao tratamento comparado, com perfil de segurança em geral favorável. Esses resultados levaram importantes agências de ATS do Reino Unido, da França, da Alemanha e da Espanha a incluir o ivosidenibe para o tratamento de pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

A manutenção da qualidade de vida dos pacientes é um dos principais objetivos no tratamento do CCA, uma doença extremamente agressiva que frequentemente leva a um prognóstico desfavorável. No caso específico da mutação *IDH1* R132, a situação é ainda mais desafiadora, pois atualmente não há tratamentos alvo disponíveis no país para essa condição. Esta ausência de opções terapêuticas direcionadas torna o manejo da doença ainda mais desafiador, e reforça a importância de se buscar alternativas que possam oferecer benefícios clínicos significativos e manter a qualidade de vida dos pacientes afetados.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

No presente estudo de custo-efetividade, utilizamos o FOLFOX como comparador, devido ao seu uso na prática clínica, apesar de não se tratar de uma terapia específica. Essa escolha foi feita também em resposta à solicitação da ANS na submissão previamente realizada. A abordagem com o FOLFOX permite uma comparação mais direta com uma terapia que é frequentemente utilizada, refletindo melhor a realidade do tratamento do câncer em nosso contexto. Porém, o estudo ABC-06, que avalia o uso do FOLFOX, apresenta diversas fraquezas, incluindo uma população muito heterogênea que envolve diferentes tipos de câncer, o que pode comprometer a generalização dos resultados. Dessa forma, mantivemos o BSC como uma análise de cenário, o que nos permite explorar a relação custo-efetividade em um contexto onde não há gastos significativos com medicamentos.

Em relação às análises econômicas realizadas, vale mencionar que, embora a RCEI ainda seja elevada, este é um cenário frequente quando se trata de doenças ultrarraras. Com base na análise de impacto orçamentário (AIO), projeta-se um volume inferior a 35 pacientes por ano, o que resulta em um impacto financeiro reduzido para o sistema.

Em situações de doenças ultrarraras, a RCEI não deve ser considerada de forma isolada. É fundamental que os resultados sejam analisados em conjunto com a AIO, que se mostrou baixa, e com a alta necessidade médica não atendida nesta indicação. Assim, o baixo impacto orçamentário reforça a viabilidade da incorporação, demonstrando que a tecnologia não representa um ônus financeiro excessivo para o sistema e garante uma alternativa terapêutica eficaz para uma população restrita e desassistida.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Ciência T e I em SD de G e I de T em S. DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 9]. p. 1–164. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/DiretrizesMetodologicas/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf

2. 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 Nov 1;7(11):1669–77. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3836 PubMed PMID: 34554208.

3. 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.

4. Niger M, Rimini M, Castet F, Melzer A, Rizzato MD, Pressiani T, et al. Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. Liver International. 2025 Sep 26;45(9). doi:10.1111/liv.70295

5. Lamarca A, Davies N, Nuzzo C, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol . 2021;22(5):690-701.

6. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos [Internet]. [cited 2026 Apr 27]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

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

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

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

9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Biliary Tract Cancers - Version 1.2026 [Internet]. 2026 [cited 2026 Mar 29]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit. Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. Updated 2 June 2017. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf .

11. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012 Dec 1;12(1):9. doi:10.1186/1471-2288-12-9

12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatítica (IBGE). Tábua completa de mortalidade [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados.

13. Bula Tibsovo (ivosidenibe). ANVISA.

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. 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

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Brazil. BMC Health Serv Res. 2023 Jul 21;23(1):781. doi:10.1186/s12913-023-09736-6

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

ANEXO 1

Tabela 9. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada.

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Limite Inferior	Limite superior	Spread	Spread/RCEI
HR SG FOLFOX (Niger *et al.*, 2025)	0,46	0,22	0,96	**R$ 504.917,19**	**R$ 5.829.382,03**	R$ 5.324.464,84	789,5601%
Custo Tibsovo	R$ 67.302,62	R$ 53.842,10	R$ 80.763,14	**R$ 523.546,14**	**R$ 825.170,58**	R$ 301.624,44	44,7276%
sdlog SG - Tibsovo - ClarIDHy	1,06834	0,922169	1,23769	**R$ 831.931,37**	**R$ 541.096,66**	R$ 290.834,70	43,1276%
sdloge SLP - Tibsovo - ClarIDHy	1,02209	0,867247	1,20457	**R$ 581.755,72**	**R$ 814.528,74**	R$ 232.773,02	34,5177%
Taxa de desconto	5,0%	0,0%	10,0%	**R$ 614.635,34**	**R$ 722.876,38**	R$ 108.241,05	16,0510%
Utilidade PD	0,656	0,587	0,725	**R$ 723.218,83**	**R$ 674.358,36**	R$ 48.860,47	7,2455%
HR SLP FOLFOX (Niger *et al.*, 2025)	0,47	0,26	0,84	**R$ 688.969,30**	**R$ 664.773,06**	R$ 24.196,24	3,5880%
Custo FOLFOX	R$ 46,43	R$ 37,14	R$ 29,72	**R$ 688.958,71**	**R$ 709.971,26**	R$ 21.012,55	3,1159%
Utilidade SLP	0,725	0,692	0,758	**R$ 685.509,51**	**R$ 674.358,36**	R$ 11.151,15	1,6536%
Idade inicial	61,00	33,00	80,00	**R$ 674.267,14**	**R$ 677.779,95**	R$ 3.512,81	0,5209%
Custo Pós Progressão	R$ 6.725,89	R$ 5.380,71	R$ 8.071,07	**R$ 673.033,58**	**R$ 674.093,40**	R$ 1.059,82	0,1572%
Custo Acompanhamento	R$ 7.749,25	R$ 6.199,40	R$ 9.299,10	**R$ 673.601,72**	**R$ 674.207,04**	R$ 605,31	0,0898%
Custo Progressão	R$ 11.912,77	R$ 9.530,22	R$ 14.295,33	**R$ 674.660,49**	**R$ 674.418,79**	R$ 241,70	0,0358%
Custo fim de vida	R$ 11.150,18	R$ 8.920,14	R$ 13.380,22	**R$ 674.480,64**	**R$ 674.382,82**	R$ 97,82	0,0145%

shape SLP FOLFOX	1,82	1,62	2,02	**R$ 674.358,36**	**R$ 674.358,36**	R$ 0,00	0,0000%
shape SG FOLFOX	1,43	1,23	1,63	**R$ 674.358,36**	**R$ 674.358,36**	R$ 0,00	0,0000%
HR SG Placebo	0,49	0,34	0,7	**R$ 674.358,36**	**R$ 674.358,36**	R$ 0,00	0,0000%
shape SLP Placebo	3,29	2,59	4,17	**R$ 674.358,36**	**R$ 674.358,36**	R$ 0,00	0,0000%
HR SG FOLFOX (ABC06)	0,71	0,61	1,06	**R$ 674.358,36**	**R$ 674.358,36**	R$ 0,00	0,0000%

Fonte: Elaboração própria. HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; PD: progressão de doença.

Tabela 10. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Número aleatório	Valor parâmetro	Distribuição	Alfa	Beta	Base	DP
Utilidade SLP	0,1823	0,7096	Beta	499,4371972	189,4416955	0,73	0,02
Utilidade PD	0,3474	0,6427	Beta	120,1893747	63,02613551	0,66	0,04
Custo acompanhamento	0,1819	1,2310	Gama	8,935740797	0,1980422	R$ 7.749,25	R$ 1.549,85
Custo fim de vida	0,5942	11537,7175	Gama	25	446,0072	R$ 11.150,18	R$ 2.230,04
Custo progressão	0,5448	12022,3611	Gama	25	476,5108698	R$ 11.912,77	R$ 2.382,55
Custo pós progressão	0,9116	8606,5269	Gama	25	269,035648	R$ 6.725,89	R$ 1.345,18
sdlog SG - Tibsovo	0,1216	0,9747	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	1,07	0,08
sdlog SLP - Tibsovo	0,4281	1,0066	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	1,02	0,09

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

HR SG Placebo	0,1665	0,4023	Log Normal	-0,73061256	0,185809968	0,49	0,091838422
Shape SLP - Placebo	0,2569	3,0236	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	R$ 3,29	R$ 0,40
HR SG FOLFOX	0,7266	0,7836	Log Normal	-0,361562479	0,195305761	0,71	0,14
shape SLP FOLFOX	0,9873	2,0436	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	1,82	0,10
HR SG FOLFOX (Niger *et al.*, 2025)	0,4115	0,4110	Log Normal	-0,821807945	0,300929081	0,46	0,14
HR SLP FOLFOX (Niger *et al.*, 2025)	0,2777	0,4119	Log Normal	-0,773520732	0,192344213	0,47	0,09
shape SG FOLFOX	0,3674	1,3961	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	1,43	0,10
Idade inicial	0,2605	53,3046	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	61,00	11,99

Fonte: Elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; PD: progressão de doença; SG: sobrevida global; DP: desvio padrão.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

ANEXO 2 – Resultados Cenário vs. BSC

Cenário vs BSC

Os resultados da análise de custo-efetividade utilizando dados do estudo ClarIDHy (2,3) são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 11. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário sem desconto.

Parâmetros	Ivosidenibe	BSC	Incremental
Sobrevida Livre Progressão	R$ 649.412	R$ 2.411	**R$ 647.001**
Tratamento	R$ 644.359	R$ 0	**R$ 644.359**
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 1.299	**R$ 2.577**
Eventos adversos	R$ 1.177	R$ 1.112	**R$ 65**
Progressão	R$ 4.779	R$ 7.969	**-R$ 3.189**
Pós Progressão	R$ 6.394	R$ 3.507	**R$ 2.887**
Morte	R$ 10.756	R$ 11.076	**-R$ 320**
Custo total	R$ 671.341	R$ 24.963	**R$ 646.378**
AVAQ	0,99	0,46	**0,52**

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

AV	1,45	0,69	**0,76**
RCUI (R$ / AVAQ ganho)		**R$ 1.236.693**	
RCEI (R$ / AV ganho)		**R$ 848.519**	

Fonte: elaboração própria. EAs: eventos adversos; BSC: melhor tratamento de suporte (do inglês, best supportive care); AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Cenário vs BSC - Desconto

Os resultados da análise de custo efetividade vs BSC utilizando dados do estudo ClarIDHy (2,3) e o preço proposto com desconto para esta submissão estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Resultados da análise de custo-efetividade vs BSC – cenário com desconto.

Parâmetros	Ivosidenibe	BSC	Incremental
Sobrevida livre de progressão	R$ 414.922	R$ 2.411	**R$ 412.510**
Tratamento	R$ 409.869	R$ 0	**R$ 409.869**
Acompanhamento	R$ 3.876	R$ 1.299	**R$ 2.577**
EAs	R$ 1.177	R$ 1.112	**R$ 65**
Progressão	R$ 4.779	R$ 7.969	**-R$ 3.189**
Pós-Progressão	R$ 6.394	R$ 3.507	**R$ 2.887**
Morte	R$ 10.756	R$ 11.076	**-R$ 320**
Custo total	R$ 436.851	R$ 24.963	**R$ 411.888**
AVAQ	0,99	0,46	**0,52**
AV	1,45	0,69	**0,76**

RCUI (R$ / AVAQ ganho)	**R$ 788.050**
RCEI (R$ / AV ganho)	**R$ 540.696**

Fonte: elaboração própria. EAs: eventos adversos; BSC: melhor tratamento de suporte (do inglês, best supportive care); AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

ANEXO 3

Resultados compilados

	Custo total
Livre de Progressão	R$ 7.749,25
Progressão	R$ 11.912,77
Pós progressão	R$ 6.725,89
Fim de vida	R$ 11.150,18

Resultados compilados (ClarIDHy)

	Cust
Ivosidenib	R$ 1
Placebo	R$ 1

Livre de progressão

I. Custo Anual

Consultas	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Consulta médica - oncologista	100%	3	R$ 128,53	R$ 385,59	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01.01-2
Consulta médica - hepatologista/gastroenterologista	100%	3	R$ 128,53	R$ 385,59	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01.01-2
Exames de sangue	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Hemograma com plaquetas	100,0 %	3	R$ 23,86	R$ 71,59	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.36-1
Creatinina	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.63-0
Bilirrubinas	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.39-7
INR (TAP)	100,0 %	3	R$ 15,64	R$ 46,91	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.63-9
Dosagem de alfa-fetoproteína	100,0 %	3	R$ 78,19	R$ 234,57	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.16.06-8
PTT	100,0 %	3	R$ 15,64	R$ 46,91	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.59-0
Ureia	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.58-0
Sódio	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.42-3
Potássio	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.31-8
Cálcio	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.40-0
Magnésio	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.23-7
AST	100,0 %	3	R$ 19,79	R$ 59,37	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.51-2
ALT	100,0 %	3	R$ 19,79	R$ 59,37	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.50-4
Fosfatase alcalina	100,0 %	3	R$ 19,79	R$ 59,37	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.88-5
Gama GT	100,0 %	3	R$ 19,79	R$ 59,37	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.99-0

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Proteínas totais	100,0 %	3	R$ 10,75	R$ 32,25	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 37-7
Exames de imagem	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
RM de abdomen	50,0%	1	R$ 1.837,01	R$ 918,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.11.01. 17-0
TC de abdomen	50,0%	1	R$ 1.837,01	R$ 918,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.11.01. 12-0
US abdominal	100,0 %	2	R$ 276,54	R$ 553,08	CBHPM 2018 Porte 2024	4.09.01. 13-0
Procedimentos	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
EDA	100,0 %	1	R$ 703,68	R$ 703,68	CBHPM 2018 Porte 2024	4.02.01. 12-0
Hospitalização	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Sangramento de varizes	40,0%	0,17	R$ 25.127,18	R$ 1.675,15	Calculado	-
PBE	12,0%	0,17	R$ 5.612,37	R$ 112,25	Calculado	-
Complicação hidrópica (ascite) Hospitalar	34,0%	0,17	R$ 1.120,05	R$ 63,47	Calculado	-
Complicação hidrópica (ascite) Ambulatorial	34,0%	0,17	R$ 589,71	R$ 33,42	Calculado	-
Ligadura elástica de lesão hemorrágica - prevenção hemorragia 2aria	40,0%	0,17	R$ 2.704,34	R$ 180,29	Calculado	-
TIPS	40,0%	0,17	R$ 8.369,30	R$ 557,95	Calculado	-
Encefalopatia hepática grau 3 e 4	17,0%	0,17	R$ 12.927,42	R$ 366,28	Calculado	-
TOTAL				**R$ 7.749,25**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Pós progressão

Consultas	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica - oncologista	100,0 %	4	R$ 128,53	R$ 514,12	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01.01-2
Consulta médica - hepatologista/gastro	100,0 %	4	R$ 128,53	R$ 514,12	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01.01-2
Exames de sangue	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Hemograma com plaquetas	100,0 %	4	R$ 23,86	R$ 95,46	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.36-1
Creatinina	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.63-0
Bilirrubinas	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.39-7
INR (TAP)	100,0 %	4	R$ 15,64	R$ 62,55	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.63-9
Dosagem de alfa-fetoproteína	100,0 %	4	R$ 78,19	R$ 312,76	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.16.06-8
PTT	100,0 %	4	R$ 15,64	R$ 62,55	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.59-0
Ureia	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.58-0
Sódio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.42-3
Potássio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.31-8
Cálcio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.40-0
Magnésio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.23-7
AST	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.51-2

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

ALT	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 50-4
Fosfatase alcalina	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 88-5
Gama gt	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 99-0
Proteínas totais	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 37-7
Exames de imagem	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
RM de abdomen	50,0%	2	R$ 1.837,01	R$ 1.837,01	CBHPM 2018 Porte 2024	4.11.01. 17-0
TC de abdomen	50,0%	2	R$ 1.837,01	R$ 1.837,01	CBHPM 2018 Porte 2024	4.11.01. 12-0
US abdominal	100,0 %	3	R$ 276,54	R$ 829,63	CBHPM 2018 Porte 2024	4.09.01. 13-0
TOTAL				**R$ 6.725,89**		

Progressão

III. Custo Anual - Pós progressão

Consultas	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Consulta médica - oncologista	100,0 %	4	R$ 128,53	R$ 514,12	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01. 01-2
Consulta médica - hepatologista/gastro	100,0 %	4	R$ 128,53	R$ 514,12	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01. 01-2
Exames de sangue	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Hemograma com plaquetas	100,0 %	4	R$ 23,86	R$ 95,46	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04. 36-1

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Creatinina	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 63-0
Bilirrubinas	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 39-7
INR (TAP)	100,0 %	4	R$ 15,64	R$ 62,55	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04. 63-9
Dosagem de alfa-fetoproteína	100,0 %	4	R$ 78,19	R$ 312,76	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.16. 06-8
PTT	100,0 %	4	R$ 15,64	R$ 62,55	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04. 59-0
Ureia	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 58-0
Sódio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 42-3
Potássio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 31-8
Cálcio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 40-0
Magnésio	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 23-7
AST	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 51-2
ALT	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 50-4
Fosfatase alcalina	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 88-5
Gama gt	100,0 %	4	R$ 19,79	R$ 79,17	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 99-0
Proteínas totais	100,0 %	4	R$ 10,75	R$ 43,00	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 37-7

Exames de imagem	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
RM de abdomen	50,0%	2	R$ 1.837,01	R$ 1.837,01	CBHPM 2018 Porte 2024	4.11.01. 17-0

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

TC de abdomen	50,0%	2	R$ 1.837,01	R$ 1.837,01	CBHPM 2018 Porte 2024	4.11.01.12-0
US abdominal	100,0%	3	R$ 276,54	R$ 829,63	CBHPM 2018 Porte 2024	4.09.01.13-0
Procedimentos	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
EDA	100,0%	1	R$ 703,68	R$ 703,68	CBHPM 2018 Porte 2024	4.02.01.12-0
Hospitalização	**% uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Sangramento de varizes	40,0%	0	R$ 25.127,18	R$ 2.512,72	Calculado	-
PBE	12,0%	0	R$ 5.612,37	R$ 168,37	Calculado	-
Complicação hidrópica (ascite) Hospitalar	34,0%	0	R$ 1.120,05	R$ 95,20	Calculado	-
Complicação hidrópica (ascite) Ambulatorial	34,0%	0	R$ 589,71	R$ 50,13	Calculado	-
Ligadura elástica de lesão hemorrágica - prevenção hemorragia 2aria	40,0%	0	R$ 2.704,34	R$ 270,43	Calculado	-
TIPS	40,0%	0	R$ 8.369,30	R$ 836,93	Calculado	-
Encefalopatia hepática grau 3 e 4	17,0%	0	R$ 12.927,42	R$ 549,42	Calculado	-
TOTAL				**R$ 11.912,77**		

Fim de vida

% uso	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Diária em enfermaria	100%	7	R$ 573,99	R$ 4.017,93	Calculado	-
Diária em UTI	100%	5	R$ 1.426,45	R$ 7.132,25	Calculado	-
TOTAL				**R$ 11.150,18**		

Diárias

Diária em Enfermaria

	% em uso	Quantidade	Custo Unitário	Custo total	Fonte	Código
Visita médica	100%	1	R$ 128,53	R$ 128,53	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.02.01-9
Custo diária internação	100%	1	R$ 445,46	R$ 445,46	Planserv	71.00.105-1
TOTAL				**R$ 573,99**		

Diária em UTI

	% em uso	Quantidade	Custo Unitário	Custo total	Fonte	Código
Visita médica	100%	1	R$ 128,53	R$ 128,53	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.02.01-9
Custo diária internação	100%	1	R$ 1.297,92	R$ 1.297,92	Planserv	81.40.000-7
TOTAL				**R$ 1.426,45**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

[redacted]

Eventos adversos

Ivosidenibe	Frequência	Custo	Custo evento
Ascite	7,44%	R$ 3.107,00	R$ 231,10
Anemia	3,31%	R$ 4.549,00	R$ 150,38
Fadiga	3,31%	R$ 3.107,00	R$ 102,71
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	2,48%	R$ 6.135,67	R$ 152,12
Hiponatremia	3,31%	R$ 3.107,00	R$ 102,71
Bilirrubina sanguínea aumentada	5,79%	R$ 6.135,67	R$ 354,96
Hipofosfatemia	2,48%	R$ 3.336,86	R$ 82,73
Infecção	0,00%	R$ 4.549,00	R$ 0,00

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Neutropenia	0,00%	R$ 4.549,00	R$ 0,00
CUSTO TOTAL			**R$ 1.320,28**

FOLFOX	Frequência	Custo	Custo evento
Ascite	0,00%	R$ 3.107,00	R$ 0,00
Anemia	2,47%	R$ 4.549,00	R$ 112,36
Fadiga	11,11%	R$ 3.107,00	R$ 345,19
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	0,00%	R$ 6.135,67	R$ 0,00
Hiponatremia	0,00%	R$ 3.107,00	R$ 0,00
Bilirrubina sanguínea aumentada	0,00%	R$ 6.135,67	R$ 0,00
Hipofosfatemia	0,00%	R$ 3.336,86	R$ 0,00
Infecção	15,00%	R$ 4.549,00	R$ 682,35
Neutropenia	10,00%	R$ 4.549,00	R$ 454,90
CUSTO TOTAL			**R$ 1.594,80**

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Placebo	Frequência	Custo	Custo evento	Typo
Ascite	6,78%	R$ 3.107,00	R$ 210,64	GN: General disorders;
Anemia	0,00%	R$ 4.549,00	R$ 0,00	HD: hematologic disorder;
Fadiga	1,69%	R$ 3.107,00	R$ 52,51	GN: General disorders;
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	5,08%	R$ 6.135,67	R$ 311,98	LD: liver disorder;
Hiponatremia	8,47%	R$ 3.107,00	R$ 263,31	GN: General disorders;
Bilirrubina sanguínea aumentada	1,69%	R$ 6.135,67	R$ 103,99	LD: liver disorder;
Hipofosfatemia	5,08%	R$ 3.336,86	R$ 169,67	MB: metabolic disorder;
Infecção	0,00%	R$ 4.549,00	R$ 0,00	HD: hematologic disorder;
Neutropenia	0,00%	R$ 4.549,00	R$ 0,00	HD: hematologic disorder;
CUSTO TOTAL			**R$ 1.112,11**	

Hipofosfatemia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R$ 128,53	R$ 257,06	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R$ 23,86	R$ 23,86	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R$ 10,75	R$ 10,75	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R$ 10,75	R$ 10,75	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	1	R$ 10,75	R$ 10,75	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.63-0

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Sódio	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 42-3
Potássio	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 31-8
Fosfato	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01. 93-1
ECG	100%	2	R$ 69,09	R$ 138,19	CBHPM 2018 Porte 2024	4.01.01. 01-0
TOTAL				**R$ 515,86**		

Elevação de AST e bilirrubinas	**% em uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Consulta com especialista	100,0%	2,00	R$ 128,53	R$ 257,06	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01. 01-2
Hemograma	100,0%	2,00	R$ 23,86	R$ 47,73	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04. 36-1
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT)	100,0%	2,00	R$ 139,03	R$ 278,06	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.12. 15-1
USG fígado	50,0%	1,00	R$ 276,54	R$ 138,27	CBHPM 2018 Porte 2024	4.09.01. 13-0
CUSTO TOTAL - Elevação AST				**R$ 721,12**		

Ascite

	% em uso	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Consulta médica	100%	3	R$ 128,53	R$ 385,59	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01. 01-2
Função hepática	100%	2	R$ 139,03	R$ 278,06	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.12. 15-1
Sódio	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02. 42-3

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

Potássio	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.31-8
Proteína total	100%	2	R$ 1,40	R$ 2,80	CBHPM 2018 Porte 2024	02.02.01.061-9
Albumina	100%	2	R$ 8,12	R$ 16,24	CBHPM 2018 Porte 2024	02.02.05.009-2
Citometria	100%	2	R$ 63,22	R$ 126,44	CBHPM 2018 Porte 2024	02.08.04.009-9
Citologia	100%	2	R$ 20,96	R$ 41,92	CBHPM 2018 Porte 2024	02.03.01.003-5
US Abdome Total	100%	2	R$ 37,95	R$ 75,90	CBHPM 2018 Porte 2024	02.05.02.004-6
CUSTO TOTAL				**R$ 969,95**		

Distúrbio metabólico	**% em uso**	**Quantidade**	**Custo unitário**	**Custo total**	**Fonte**	**Código**
Consulta médica	100%	2	R$ 128,53	R$ 257,06	CBHPM 2018 Porte 2024	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R$ 23,86	R$ 23,86	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R$ 10,75	R$ 10,75	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R$ 10,75	R$ 10,75	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	1	R$ 10,75	R$ 10,75	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.63-0
Sódio	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.42-3
Potássio	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.02.31-8
Fosfato	100%	2	R$ 10,75	R$ 21,50	CBHPM 2018 Porte 2024	4.03.01.93-1
ECG	100%	2	R$ 69,09	R$ 138,19	CBHPM 2018 Porte 2024	4.01.01.01-0

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

TOTAL				**R$ 515,86**		

CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.