[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]

Data de envio do FormRol:	13/08/2026
Protocolo:	2026.2.000376
Nome da tecnologia em saúde:	Ivosidenibe
Tipo de formulário:	Medicamentos
Tipo de proposta de atualização:	Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]

O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?

Sim

A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Sim

SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?

Sim

Nº DE REGISTRO NA ANVISA:

112780089

PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:

Ivosidenibe

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:

Tibsovo

NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

VENCIMENTO DO REGISTRO:

04/2034

APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.

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.

MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:

A presente proposta de atualização fundamenta-se na necessidade de ampliar as opções terapêuticas para pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, após progressão a pelo menos uma linha de tratamento sistêmico. Trata-se de uma população com elevada necessidade clínica não atendida, para a qual as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis apresentam benefício limitado e não são direcionadas à alteração molecular responsável pela doença.
O CCA é uma neoplasia rara e agressiva, frequentemente diagnosticada em estágios avançados. Aproximadamente 70% dos pacientes são inelegíveis à ressecção cirúrgica, única intervenção com potencial curativo. Nesse cenário, a identificação da mutação IDH1 R132 por meio do diagnóstico molecular permite selecionar pacientes elegíveis para uma terapia-alvo, alinhando o tratamento aos princípios da medicina de precisão e promovendo maior individualização do cuidado.
O ivosidenibe é a única terapia-alvo indicada para essa população, com eficácia e segurança demonstradas em estudo clínico randomizado e reconhecidas por diretrizes nacionais e internacionais, como Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e European Society for Medical Oncology (ESMO). Sua incorporação representa um avanço na assistência aos pacientes com CCA, oferecendo uma alternativa terapêutica direcionada após a falha da primeira linha de tratamento, com potencial para melhorar desfechos clínicos e qualidade de vida.
Sob a perspectiva da saúde suplementar, a incorporação apresenta impacto orçamentário limitado, considerando a raridade da doença, a baixa prevalência da mutação IDH1 R132 e o reduzido número de pacientes elegíveis. Dessa forma, a tecnologia possibilita ampliar o acesso à medicina de precisão sem gerar aumento expressivo da carga assistencial do sistema.
Esta proposta foi aprimorada de acordo com as recomendações do Relatório de Análise Crítica da Agência de Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em submissão anterior, incorporando novas evidências científicas baseadas em estudos de mundo real, e econômicas, atualização dos dados epidemiológicos e informações adicionais para reduzir as incertezas anteriormente apontadas. Adicionalmente, a partir da oportunidade de negociação prevista no processo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da ANS, foi estruturada uma proposta comercial que reforça o compromisso da empresa com a ampliação do acesso à medicina de precisão e com a sustentabilidade da incorporação na saúde suplementar.
Dessa forma, a presente atualização reúne evidências clínicas robustas, análises econômicas aprimoradas e uma proposta de negociação que fortalece o valor da tecnologia para o sistema de saúde suplementar.

APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:

Indicado como monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?

Sim

PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:

105.807,25

CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:

531324080013401

[PROBLEMA DE SAÚDE]

DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna originada no epitélio do trato biliar, caracterizada por comportamento agressivo e prognóstico desfavorável. Embora seja considerado um câncer raro, representa aproximadamente 15% dos tumores hepáticos primários e cerca de 3% das neoplasias gastrointestinais, constituindo o segundo tumor hepático primário mais frequente.
Sua apresentação clínica é geralmente inespecífica e varia de acordo com a localização do tumor. Os principais sinais e sintomas incluem dor abdominal, fadiga, perda de peso, astenia, febre, sudorese noturna, alterações da função hepática e, em estágios mais avançados, ascite e massa abdominal palpável. Em razão dessa apresentação clínica pouco específica, a maioria dos pacientes é diagnosticada em doença localmente avançada ou metastática, quando aproximadamente 70% já são inelegíveis à ressecção cirúrgica, única modalidade terapêutica com potencial curativo.
Para pacientes com doença avançada, a combinação de cisplatina e gencitabina, isoladamente ou associada à imunoterapia, constitui o tratamento padrão de primeira linha. Entretanto, apesar dos avanços recentes, a maior parte dos pacientes apresenta progressão da doença em curto intervalo de tempo, permanecendo com opções terapêuticas limitadas após a falha do tratamento inicial. Além disso, os tratamentos convencionais não são direcionados às alterações moleculares específicas que caracterizam subgrupos da doença.
O avanço do conhecimento sobre a biologia molecular do CCA permitiu identificar alterações genéticas potencialmente tratáveis, entre elas a mutação IDH1 R132, presente em uma parcela dos pacientes. Nesse contexto, o diagnóstico molecular torna-se etapa essencial da jornada assistencial, permitindo a identificação dos pacientes elegíveis para terapias-alvo e promovendo uma abordagem baseada em medicina de precisão.
O ivosidenibe é um inibidor seletivo da IDH1 indicado para pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, após progressão a pelo menos uma linha de tratamento sistêmico. Seu uso é recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais, incluindo Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e European Society for Medical Oncology (ESMO), representando uma alternativa terapêutica direcionada para uma população com elevada necessidade clínica não atendida.

DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O diagnóstico do colangiocarcinoma (CCA) requer uma abordagem multidisciplinar, integrando avaliação clínica, exames de imagem, confirmação anatomopatológica e caracterização molecular do tumor.
A investigação diagnóstica tem como objetivo confirmar a localização anatômica do tumor, determinar a extensão da doença e avaliar sua ressecabilidade. Para isso, são utilizados exames de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética com colangiopancreatografia, ultrassonografia endoscópica, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e colangiografia trans-hepática percutânea. A tomografia por emissão de pósitrons pode ser utilizada em situações específicas para complementação do estadiamento.
A confirmação diagnóstica é realizada por exame anatomopatológico obtido por biópsia do tecido tumoral, procedimento essencial para o estabelecimento do diagnóstico e definição da estratégia terapêutica.
Nos pacientes com doença localmente avançada, irressecável ou metastática candidatos ao tratamento sistêmico, a caracterização molecular do tumor constitui etapa essencial da jornada diagnóstica. As principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais, incluindo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a European Society for Medical Oncology (ESMO) e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomendam a realização de perfil molecular, preferencialmente por sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing – NGS), logo após o diagnóstico, para identificação de alterações moleculares acionáveis, incluindo a mutação IDH1 R132, permitindo a seleção dos pacientes elegíveis para terapias-alvo
No Brasil, o NGS já possui cobertura pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para indicações previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, possibilitando a identificação de biomarcadores com relevância clínica para a tomada de decisão terapêutica em oncologia.
Dessa forma, o padrão diagnóstico do CCA compreende a integração de exames de imagem, confirmação anatomopatológica por biópsia e caracterização molecular por NGS nos pacientes elegíveis. Essa abordagem permite o estadiamento adequado da doença, a identificação de biomarcadores preditivos e a seleção da estratégia terapêutica mais apropriada, incluindo terapias-alvo para pacientes com mutação IDH1 R132.
Fontes:
ESMO Clinical Practice Guideline – Biliary tract cancer (update 2024/2025): https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01773-3/fulltext [esmoopen.com]
NCCN Guidelines – Biliary Tract Cancers Version 1.2026: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517 [nccn.org]
Diretrizes SBOC 2026 – Tumores de Vias Biliares: https://2026.sboc.org.br/diretrizes-publicas/

TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

Pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático correspondem a aproximadamente 60–70% dos casos ao diagnóstico, constituindo a principal população de interesse desta submissão. Nesses pacientes, a combinação de cisplatina e gencitabina, associada ou não à imunoterapia, representa o tratamento padrão de primeira linha.

Apesar dos avanços observados na primeira linha, grande parte dos pacientes apresenta progressão da doença, permanecendo com opções terapêuticas limitadas. Nesse contexto, a caracterização molecular do tumor assume papel fundamental na definição da estratégia terapêutica, permitindo a identificação de biomarcadores e a seleção de tratamentos direcionados.

As principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais, incluindo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a European Society for Medical Oncology (ESMO) e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomendam a realização do perfil molecular em pacientes com CCA avançado ou metastático candidatos ao tratamento sistêmico. Com base nesses resultados, as diretrizes preconizam uma abordagem terapêutica individualizada, orientada pelas alterações moleculares identificadas.

Para pacientes com mutação IDH1 R132 que apresentam progressão após pelo menos uma linha de tratamento sistêmico, o ivosidenibe é recomendado pela SBOC, ESMO e NCCN como terapia-alvo específica para esse subgrupo molecular. Essas recomendações refletem a robustez das evidências clínicas disponíveis e o reconhecimento de que o tratamento direcionado ao biomarcador representa a estratégia terapêutica preferencial para pacientes elegíveis.

Para pacientes sem alterações moleculares acionáveis, o esquema composto por ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina (FOLFOX) permanece como uma das principais opções de segunda linha de tratamento. Embora possa ser utilizado na prática clínica quando terapias-alvo não estão disponíveis, o FOLFOX não constitui a estratégia terapêutica preferencial para pacientes com mutação IDH1 R132, para os quais as diretrizes nacionais e internacionais recomendam o tratamento direcionado com ivosidenibe. Do ponto de vista da medicina de precisão, quando uma alteração molecular driver é identificada, a estratégia terapêutica ideal consiste em modular ou inibir essa via específica. O emprego de um tratamento não direcionado, como o FOLFOX, para uma condição onde existe uma alteração molecular passível de alvo, significa renunciar à oportunidade de um tratamento com maior seletividade, toxicidade potencialmente menor e, criticamente, uma probabilidade de resposta clínica superior baseada na patofisiologia molecular específica da doença.

Fontes:

ESMO Clinical Practice Guideline – Biliary tract cancer (update 2024/2025): https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01773-3/fulltext [esmoopen.com]

NCCN Guidelines – Biliary Tract Cancers Version 1.2026: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1517 [nccn.org]

Diretrizes SBOC 2026 – Tumores de Vias Biliares: https://2026.sboc.org.br/diretrizes-publicas/

PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O colangiocarcinoma (CCA) apresenta prognóstico desfavorável. A maioria dos casos é diagnosticada em fase avançada da doença, restringindo a possibilidade de tratamento cirúrgico com intenção curativa e impactando negativamente a sobrevida.
De acordo com a American Cancer Society, a sobrevida relativa em cinco anos varia substancialmente conforme o estágio da doença ao diagnóstico. De forma geral, a sobrevida global (SG) em cinco anos para pacientes com CCA varia entre 7% e 20%. Entretanto, na presença de doença metastática, a sobrevida relativa em cinco anos reduz-se para aproximadamente 2% a 3%, evidenciando a elevada agressividade da doença e a limitada efetividade das opções terapêuticas convencionais.
Esses resultados demonstram a elevada necessidade clínica não atendida dos pacientes com CCA avançado, especialmente após a progressão ao tratamento sistêmico de primeira linha. Nesse contexto, a caracterização molecular do tumor assume papel fundamental na identificação de alterações mutacionais, permitindo a seleção de terapias-alvo direcionadas e ampliando as opções terapêuticas para essa população específica.

Fontes:
American Cancer Society. Survival rates for bile duct cancer [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2024 [cited 2024 Sep 19]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html .
Verlingue L, Malka D, Allorant A, Massard C, Ferté C, Lacroix L, et al. Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. Eur J Cancer. 2017 Dec;87:122–30. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.013

QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Os dados epidemiológicos do colangiocarcinoma (CCA) permanecem limitados, uma vez que grande parte dos registros nacionais e internacionais agrupa essa neoplasia com outros tumores hepáticos e das vias biliares, dificultando a obtenção de estimativas específicas para a doença.
Embora represente aproximadamente 3% das neoplasias malignas do trato gastrointestinal e cerca de 15% dos tumores hepáticos primários, o CCA apresenta baixa incidência na população geral, sendo considerado uma doença rara.
No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) não disponibiliza estimativas específicas para o CCA. Para o triênio de 2026 a 2028, são estimados 12.350 novos casos anuais de câncer de fígado, correspondendo a uma taxa bruta de incidência de 5,78 casos por 100 mil habitantes. Como essas estimativas contemplam o conjunto das neoplasias hepáticas, e o CCA corresponde a aproximadamente 15% desses tumores, infere-se que sua incidência seja substancialmente inferior à observada para o câncer de fígado como um todo.
A população elegível para esta proposta de incorporação é ainda mais restrita, considerando que aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com colangiocarcinoma (CCA) são diagnosticados em estágio localmente avançado ou metastático e que dentre esses pacientes, apenas 10% a 20% apresentam a mutação IDH1 R132, biomarcador que define a indicação do ivosidenibe. Além disso, a indicação proposta contempla exclusivamente pacientes que apresentaram progressão da doença após pelo menos uma linha de tratamento sistêmico, o que reduz ainda mais esse universo.
Dessa forma, a população potencialmente elegível ao tratamento com ivosidenibe representa um subgrupo pequeno e claramente definido de pacientes com CCA, caracterizado pela presença de mutação em IDH1, biomarcador que fundamenta a indicação terapêutica e a especificidade da indicação proposta.
Fontes:
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. 2020 Sep 30;17(9):557–88. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
Harari S, Humbert M. Ultra-rare disease: an European perspective. European Respiratory Review. 2020 Jun 30;29(156):200195. doi:10.1183/16000617.0195-2020
Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol. 2023 Sep 9:107064. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107064. Epub ahead of print. PMID: 37709624
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa | 2026 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA); 2026: ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%281%29.pdf

QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia rara e altamente agressiva, havendo escassez de evidências publicadas sobre sua prevalência, especialmente no contexto brasileiro.
De acordo com os dados mais recentes do Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2024), da International Agency for Research on Cancer (IARC), a prevalência em cinco anos das neoplasias hepáticas e de vias biliares no Brasil é estimada em aproximadamente 8,9 casos por 100.000 habitantes. Entretanto, essa estimativa engloba diferentes neoplasias hepatobiliares e não representa exclusivamente os casos de CCA.
Cabe destacar que as bases epidemiológicas atualmente disponíveis apresentam limitações para estimar especificamente a prevalência do CCA, uma vez que frequentemente agrupam diferentes neoplasias do sistema hepatobiliar, podem excluir alguns casos de colangiocarcinoma extra-hepático e estão sujeitas a limitações relacionadas ao diagnóstico e ao registro da doença.
Considerando essas limitações, estima-se que a prevalência do CCA no Brasil permaneça baixa, compatível com uma doença rara, situando-se aproximadamente entre 1 e 2 casos por 100.000 habitantes, a depender da população e do período analisados.
A baixa prevalência do CCA está diretamente relacionada ao comportamento altamente agressivo da doença. O prognóstico é desfavorável, com sobrevida global em cinco anos variando entre 7% e 20%. Nos pacientes com doença metastática, a sobrevida relativa em cinco anos é de apenas 2% a 3%, reduzindo significativamente o número de pacientes prevalentes ao longo do tempo.
Dessa forma, embora as estimativas de prevalência disponíveis permitam caracterizar o CCA como uma doença rara, esses valores devem ser interpretados com cautela, em razão das limitações das bases epidemiológicas e da elevada mortalidade associada à doença.
Global cancer observatory. Prevalence, Both sexes, in 2024 – Brazil [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2026 [cited 2026 Jul 09]: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables-prevalence?mode=cancer&types=2&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=76
Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol. 2023 Sep 9:107064. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107064. Epub ahead of print. PMID: 37709624.
American Cancer Society. Survival rates for bile duct cancer [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2024 [cited 2024 Sep 19]: https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html

QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?

Em relação à mortalidade, também há escassez de dados que descrevam o colangiocarcinoma (CCA) separadamente de outras neoplasias hepatobiliares. De acordo com o Atlas On-line de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2024 foram registrados 11.688 óbitos no Brasil para o grupamento de neoplasias correspondente ao CID C22 - FIGADO E VIAS BILIARES INTRA-HEPÁTICAS, com uma taxa de mortalidade ajustada de 5,21 óbitos por 100.000 habitantes.
Cabe destacar que esses dados correspondem a um agrupamento diagnóstico e não refletem exclusivamente os casos de CCA, conforme discutido anteriormente. Ainda assim, evidenciam a elevada carga de mortalidade associada às neoplasias das vias biliares.
No contexto específico do CCA, a elevada mortalidade decorre do comportamento altamente agressivo da doença, do diagnóstico frequentemente realizado em estágios localmente avançados ou metastáticos e das limitadas opções terapêuticas disponíveis. Dessa forma, , o CCA além de ser uma doença rara, está associado a um prognóstico desfavorável e a elevada mortalidade, particularmente nos estágios avançados da doença.
Fonte:
Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2026 Mar 8]: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml#panelResultado

A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?

Sim

DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.

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

CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.

O colangiocarcinoma (CCA) representa aproximadamente 15% dos tumores primários do fígado. Estima-se 459 pacientes/ano com CCA na saúde suplementar. A população-alvo para ivosidenibe são pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação IDH1 R132, após progressão de 1ª linha de tratamento. Cerca de 34 pacientes/ano (7,5% do total de CCA) são elegíveis, indicando uma medicina de precisão para um subgrupo específico.

EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? *

A implementação da Proposta de Atualização do Rol (PAR) representará um avanço relevante na linha de cuidado dos pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132. Atualmente, após a progressão à primeira linha de tratamento sistêmico, esses pacientes dispõem de opções terapêuticas limitadas, baseadas em quimioterapia, com eficácia restrita e sem direcionamento para a alteração molecular responsável pela doença. Esse cenário resulta em desfechos clínicos desfavoráveis e evidencia uma importante necessidade médica não atendida.
Com a incorporação do ivosidenibe, a segunda linha de tratamento incluirá uma terapia-alvo direcionada aos pacientes com mutação IDH1 R132, promovendo uma mudança no paradigma terapêutico ao substituir uma abordagem não personalizada por uma estratégia baseada em biomarcadores e alinhada aos princípios da medicina de precisão.
Os principais benefícios esperados:
1. Tratamento personalizado: o ivosidenibe oferece uma abordagem direcionada à mutação IDH1 R132, permitindo maior precisão na seleção dos pacientes e uma estratégia terapêutica baseada nas características moleculares da doença.
2. Melhores desfechos clínicos: no estudo pivotal ClarIDHy, o tratamento com ivosidenibe demonstrou mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) de 2,7 meses (IC 95%: 1,6–4,2) versus 1,4 meses no grupo placebo (IC 95%: 1,4–1,6), reduzindo em 63% o risco de progressão ou morte (HR=0,37; p<0,0001). Na análise final de sobrevida global (SG), observou-se mediana de 10,3 meses no grupo tratado versus 5,1 meses no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 51% no risco de morte após ajuste para crossover (HR=0,49; IC 95%: 0,30–0,66; p<0,001).

3. Manutenção da qualidade de vida e perfil de segurança favorável: os pacientes tratados com ivosidenibe apresentaram manutenção da qualidade de vida relacionada à saúde, preservação da capacidade física avaliada pelo EORTC QLQ-C30 e um perfil de segurança previsível e manejável, compatível com o uso prolongado da terapia.
4. Consistência dos resultados em mundo real: evidências provenientes do estudo observacional multicêntrico de Niger et al. (2025), envolvendo pacientes previamente tratados com CCA avançado e mutação IDH1, demonstraram benefício clínico consistente com o observado no estudo pivotal. Em análises comparativas exploratórias na segunda linha de tratamento, o ivosidenibe apresentou melhores resultados de SLP e SG em relação à quimioterapia padrão, reforçando sua efetividade na prática clínica. Nesse estudo, o uso do ivosidenibe apresentou superioridade estatística em efetividade, proporcionando uma redução de 53% no risco de morte em comparação com o FOLFOX (HR: 0,47 [IC 95%: 0,23 a 0,96]; p-valor=0,04), com uma mediana de SG de 15,9 meses versus 9,0 meses, para o grupo ivosidenibe e FOLFOX, respectivamente. Os resultados de efetividade corroboram com os dados obtidos nos ensaios clínicos.
Além da robustez das evidências clínicas, o posicionamento do ivosidenibe após progressão à primeira linha de tratamento sistêmico é amplamente recomendado pelas principais diretrizes internacionais, incluindo SBOC, ESMO e NCCN, todas com elevado nível de evidência. Da mesma forma, agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, como as da Inglaterra, Alemanha, França e Espanha, reconheceram a necessidade médica não atendida nessa população e o benefício clínico do ivosidenibe recomendando o medicamento para pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132.
Dessa forma, a disponibilização do ivosidenibe permitirá substituir uma abordagem baseada em quimioterapia por uma estratégia de medicina de precisão, proporcionando melhores desfechos clínicos, manutenção da qualidade de vida e ampliação das opções terapêuticas para pacientes com uma doença rara, agressiva e de prognóstico desfavorável.

QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. *

O impacto esperado da implementação da PAR sobre a demanda anual do ivosidenibe na saúde suplementar é limitado, em razão da baixa frequência do colangiocarcinoma (CCA) com mutação IDH1 R132 e dos critérios clínicos e moleculares que definem a população elegível ao tratamento.

Com base na estimativa epidemiológica apresentada neste dossiê, espera-se que aproximadamente 34 a 35 novos pacientes por ano sejam elegíveis ao tratamento com ivosidenibe, totalizando cerca de 172 pacientes ao longo do horizonte de cinco anos. Essa estimativa contempla exclusivamente pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, portadores da mutação IDH1 R132 e com progressão após pelo menos uma linha de tratamento sistêmico.

A utilização efetiva da tecnologia foi estimada considerando um cenário de incorporação gradual na prática clínica. Assumiu-se uma taxa de difusão inicial de 25% no primeiro ano, com incremento anual de 15%, atingindo 85% no quinto ano. Essa projeção reflete a adoção progressiva da tecnologia na saúde suplementar, considerando o tempo necessário para disseminação da nova opção terapêutica, incorporação à prática clínica, identificação dos pacientes elegíveis por meio do diagnóstico molecular e adequação dos fluxos assistenciais.

Dessa forma, embora represente um importante avanço terapêutico para pacientes com elevada necessidade médica não atendida, espera-se que a implementação da PAR resulte em uma demanda anual restrita e previsível, compatível com a raridade da doença e com a elevada especificidade da indicação proposta.

[TECNOLOGIA EM SAÚDE]

CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:

COMPRIMIDO

VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ORAL

TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?

Não

USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?

Não

DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:

O ivosidenibe, indicado para pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, proporciona benefícios clínicos relevantes em termos de morbimortalidade e qualidade de vida.
No estudo pivotal ClarIDHy, o tratamento com ivosidenibe demonstrou redução de 63% no risco de progressão da doença ou morte (HR=0,37; p<0,0001), com mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) de 2,7 meses (IC 95%: 1,6–4,2) em comparação com 1,4 meses (IC 95%: 1,4–1,6) no grupo placebo. Na análise final de sobrevida global (SG), após ajuste estatístico, observou-se mediana de 10,3 meses (IC 95%: 7,8–12,4), comparada a 5,1 meses no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 51% no risco de morte (HR=0,49; IC 95%: 0,30–0,66; p<0,001).
Em relação à qualidade de vida, o ivosidenibe promoveu maior preservação da capacidade física, avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30, quando comparado ao placebo. A variação da média dos mínimos quadrados desde o baseline até o ciclo 2 foi de -2,4 (EP: 1,8) no grupo ivosidenibe e de -13,3 (EP: 3,0) no grupo placebo, resultando em diferença estatisticamente significativa de 11,0 pontos (IC 95%: 4,2–17,7; p=0,02). No ciclo 3, essa diferença aumentou para 12,3 pontos (IC 95%: 3,9–20,8; p=0,004). Adicionalmente, observou-se redução significativa da dor no grupo tratado com ivosidenibe, com diferença de -10,4 pontos na subescala de dor do EORTC QLQ-C30 (IC 95%: -20,2 a -0,5; p=0,04).
Além dos benefícios de eficácia, o ivosidenibe apresentou um perfil de segurança favorável, com eventos adversos previsíveis e manejáveis, permitindo a continuidade do tratamento e contribuindo para a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.
Em uma população com prognóstico desfavorável e opções terapêuticas limitadas, esses resultados demonstram que o ivosidenibe não apenas prolonga a sobrevida e retarda a progressão da doença, como também preserva a capacidade funcional, reduz sintomas relacionados ao câncer e mantém a qualidade de vida, aspectos de elevada relevância clínica para pacientes com CCA avançado e mutação IDH1 R132.

DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:

O ivosidenibe apresentou um perfil de segurança favorável e consistente, com eventos adversos predominantemente de baixo grau e manejáveis na prática clínica.
A proporção de pacientes com qualquer evento adverso de qualquer grau relacionado ao tratamento foi de 63% no grupo ivosidenibe e de 37% no placebo, sendo diarreia, náusea e fadiga os mais comuns.
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram reportados em 30% dos pacientes (n= 36) que receberam ivosidenibe e 22% dos pacientes (n= 13) no grupo placebo, porém, de acordo com o investigador apenas 2% (n= 3) tiveram relação com o tratamento (hiperbilirrubinemia, icterícia colestática, eletrocardiograma QT prolongado e derrame pleural, sendo hiperbilirrubinemia e icterícia colestática observada no mesmo paciente).
Quatro pacientes do grupo ivosidenibe apresentaram eventos adversos que levaram ao óbito. Entretanto, vale ressalta que segundo o investigador nenhum deles foi relacionado ao tratamento. Além disso, dez pacientes evoluíram a óbito devido a progressão de doença. Nenhum evento adverso emergente do tratamento levou a óbito no grupo placebo. Entretanto, foram reportados dez óbitos por progressão da doença nesse grupo.
De forma geral, os dados demonstram que o ivosidenibe apresenta um perfil de segurança previsível e manejável, com baixa frequência de eventos adversos graves e de descontinuação do tratamento, favorecendo sua utilização em uma população com doença avançada e opções terapêuticas limitadas.

EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).

Sim

ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUSS.

A principal tecnologia de apoio necessária para a utilização do ivosidenibe é o Sequenciamento de Nova Geração (Next Generation Sequencing – NGS), utilizado para a identificação da mutação IDH1 R132, biomarcador que define a população elegível ao tratamento.
O NGS permite a análise simultânea de múltiplos genes relacionados ao câncer, possibilitando a identificação de alterações moleculares acionáveis e a seleção dos pacientes candidatos às terapias-alvo. No contexto do colangiocarcinoma (CCA), a realização do teste é essencial para identificar os pacientes com mutação IDH1 R132 que poderão se beneficiar do tratamento com ivosidenibe, viabilizando uma abordagem baseada em medicina de precisão.
Na saúde suplementar, essa tecnologia já está disponível por meio do procedimento "Sequenciamento de Nova Geração (NGS) – genes isolados, painéis e grandes regiões genômicas (inclui captura, amplificação e sequenciamento)", registrado na Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) sob o código 40503801, integrando a cobertura assistencial dos planos de saúde.
Cabe destacar que o NGS não representa uma tecnologia de apoio exclusiva para o uso do ivosidenibe. Trata-se de um exame amplamente utilizado na prática oncológica para identificação de biomarcadores em diferentes neoplasias, desempenhando papel fundamental na seleção de terapias-alvo e na incorporação da medicina de precisão.
Na linha de cuidado proposta, o teste molecular deverá ser realizado após o diagnóstico de CCA localmente avançado ou metastático e antes da definição da terapia sistêmica subsequente, permitindo a identificação da mutação IDH1 R132 e a seleção adequada dos pacientes elegíveis ao tratamento com ivosidenibe.
Adicionalmente, os Laboratórios Servier do Brasil disponibilizam o programa IDHentifique, uma iniciativa de apoio ao diagnostico, com cobertura nacional que custeia e amplia o acesso ao teste NGS para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático. Embora não constitua requisito para a incorporação da tecnologia, o programa poderá contribuir para ampliar o acesso ao diagnóstico molecular durante a implementação da proposta, favorecendo a identificação dos pacientes elegíveis e a adoção da medicina de precisão na saúde suplementar.

DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?

A tecnologia será inserida na linha de cuidado dos pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático após a progressão à primeira linha de tratamento sistêmico, geralmente baseada em quimioterapia à base de gemcitabina e cisplatina, com ou sem imunoterapia.
Nessa etapa, os pacientes deverão ter seu perfil molecular avaliado por meio de teste de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação da mutação IDH1 R132. Os pacientes com resultado positivo para essa alteração molecular serão elegíveis ao tratamento com ivosidenibe, incorporando uma estratégia de medicina de precisão à segunda linha de tratamento e às linhas subsequentes, quando clinicamente indicado.

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?

Não

PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:

Em pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, a quimioterapia à base de gemcitabina e cisplatina, com ou sem imunoterapia, constitui o tratamento padrão de primeira linha. Após a progressão da doença, as opções terapêuticas disponíveis são limitadas e a escolha do tratamento passa a ser orientada pelo perfil molecular do tumor.
Para pacientes com mutação IDH1 R132, as principais diretrizes, incluindo SBOC, ESMO e NCCN, recomendam o uso de ivosidenibe após progressão à primeira linha de tratamento sistêmico.
No contexto da saúde suplementar brasileira, não há terapias-alvo incorporadas ao Rol da ANS para essa população específica. Dessa forma, o esquema quimioterápico FOLFOX representa o principal comparador na prática clínica, sendo adotado como comparador desta proposta de incorporação.
Ressalta-se que o estudo pivotal ClarIDHy utilizou placebo como comparador, refletindo a ausência, à época do seu desenvolvimento, de terapias padrão baseada em estudo fase 3 para pacientes com CCA avançado ou metastático. Os resultados do estudo demonstraram benefício clínico significativo do ivosidenibe em relação ao placebo, com redução do risco de progressão da doença ou morte e ganho de sobrevida global após ajuste para crossover. Adicionalmente, evidências de mundo real demonstraram resultados favoráveis do ivosidenibe em comparação ao FOLFOX, reforçando sua efetividade em relação ao principal comparador utilizado na prática clínica.

JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:

O regime FOLFOX foi definido como comparador principal por representar a alternativa terapêutica mais utilizada na prática clínica para pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático que apresentam progressão após a primeira linha de tratamento sistêmico. Na ausência de terapias-alvo incorporadas para pacientes com mutação IDH1 R132, o FOLFOX constitui o padrão de tratamento mais frequentemente empregado na segunda linha, refletindo o cenário assistencial da saúde suplementar brasileira. Além disso, vale ressaltar que foi uma solicitação da agência e contida no relatório de análise crítica da ANS para essa tecnologia em solicitação prévia de incorporação.
A escolha desse comparador é respaldada pelo estudo ABC-06, que estabeleceu o FOLFOX como uma opção de segunda linha para pacientes com câncer avançado das vias biliares. Entretanto, é importante destacar que esse estudo incluiu uma população heterogênea, composta por diferentes neoplasias do trato biliar, como colangiocarcinoma, câncer de vesícula biliar e tumores da ampola de Vater, sem estratificação por biomarcadores moleculares. Além disso, a inclusão de aproximadamente 30% dos participantes com outros tipos de carcinoma, além do CCA, compromete a especificidade e a extrapolação direta dos resultados para pacientes com a mutação IDH1 R132.
Essa limitação torna-se particularmente relevante considerando que cerca de metade dos pacientes com colangiocarcinoma apresenta alterações moleculares potencialmente acionáveis, sendo as fusões FGFR2 e as mutações IDH1 as mais frequentes. Dessa forma, os quimioterápicos não atuam com precisão nas mutações acionáveis que caracterizam a heterogeneidade molecular da doença, o que impede uma abordagem baseada em medicina de precisão.
Apesar dessas limitações, o FOLFOX permanece como o comparador mais apropriado para esta proposta de incorporação por representar o padrão de cuidado atualmente disponível na prática clínica. Assim, sua utilização como comparador principal permite avaliar o benefício incremental do ivosidenibe em relação à estratégia terapêutica efetivamente utilizada para pacientes com CCA avançado na ausência de terapias-alvo disponíveis.

QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?

A utilização do ivosidenibe para pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 oferece, em estudo de mundo real, benefícios clínicos significativos em comparação ao FOLFOX, tratamento utilizado no cenário atual devido à falta de alternativas terapêuticas direcionadas para essa mutação no Brasil.
O ivosidenibe demonstrou um aumento substancial na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de progressão (SLP), tanto no estudo pivotal quanto nos estudos de vida real. Adicionalmente, conforme os resultados do modelo econômico, pacientes tratados com ivosidenibe tiveram um ganho tanto em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) quanto em anos de vida. Especificamente, ao comparar com o tratamento FOLFOX, os dados do ensaio clínico indicaram um ganho de 0,45 QALY e 0,68 anos de vida, enquanto dados de mundo real revelaram um benefício ainda maior, com 0,54 QALY e 0,80 anos de vida ganhos. Em uma análise secundária, quando comparado ao placebo, o ivosidenibe proporcionou um ganho de 0,52 QALY e 0,76 anos de vida, utilizando os dados de ensaios clínicos randomizados. Esses resultados em conjunto comprovam que os pacientes que receberam ivosidenibe viveram por mais tempo e com uma melhor qualidade de vida. Além disso, como uma terapia alvo, o ivosidenibe oferece uma abordagem mais precisa e personalizada em relação ao manejo inespecífico oferecido pelo FOLFOX.
A introdução do ivosidenibe representa uma melhoria significativa no cuidado clínico de pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, oferecendo uma alternativa terapêutica eficaz, onde antes havia apenas opções limitadas, como quimioterapias de segunda linha que não são específicas para essa mutação genética.

[EVIDÊNCIAS CENTÍFICAS]

ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:

POPULAÇÃO:

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

INTERVENÇÃO:

Ivosidenibe 500 mg (Tibsovo®).

COMPARADOR:

Placebo, nenhum tratamento, ou tecnologias constantes no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), incluindo quimioterapias.

DESFECHOS (OUTCOMES):

Primários: Sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), eventos adversos graves.
Secundários: Quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral completa.

TIPOS DE ESTUDOS:

Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos que avaliem ivosidenibe em segunda ou posteriores linhas de tratamento.

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.

Sim. As evidências científicas selecionadas contemplam a população-alvo desta proposta de incorporação, sendo altamente representativas da indicação pleiteada.
O estudo pivotal ClarIDHy, principal evidência clínica que fundamenta esta submissão, foi desenvolvido exclusivamente em pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, portadores da mutação IDH1 R132 e previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica, correspondendo à população para a qual se solicita a incorporação do ivosidenibe.
Além de utilizar critérios de inclusão compatíveis com a indicação proposta, o estudo avaliou desfechos clinicamente relevantes, incluindo sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida e segurança, permitindo uma avaliação abrangente dos benefícios e riscos da tecnologia na população de interesse.
Adicionalmente, as evidências provenientes de estudos de mundo real, como o estudo de Niger et al. (2025), também incluíram pacientes com CCA avançado e mutação IDH1, previamente tratados, demonstrando resultados consistentes com aqueles observados no estudo pivotal e reforçando a aplicabilidade dos achados à prática clínica.
Dessa forma, as evidências apresentadas possuem elevada validade externa e são diretamente aplicáveis à população-alvo desta proposta, fornecendo suporte robusto para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade do ivosidenibe na indicação pleiteada.

A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. As evidências científicas demonstram que o ivosidenibe apresenta um perfil de segurança favorável e manejável para a população proposta.
No estudo pivotal ClarIDHy, eventos adversos graves foram reportados em 30% dos pacientes tratados com ivosidenibe. Entretanto, apenas 2% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves considerados relacionados ao tratamento pelo investigador. Esses eventos incluíram hiperbilirrubinemia (0,8%), icterícia colestática (0,8%), prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma (0,8%) e derrame pleural (0,8%), sendo que hiperbilirrubinemia e icterícia colestática ocorreram no mesmo paciente.
Além disso, a descontinuação permanente do tratamento devido a eventos adversos foi incomum, ocorrendo em apenas 2% dos pacientes tratados com ivosidenibe, o que reforça a boa tolerabilidade da terapia.
De forma geral, os dados do estudo ClarIDHy demonstram que o ivosidenibe apresenta um perfil de segurança consistente, previsível e compatível com o tratamento de pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, permitindo sua utilização clínica com adequada monitorização dos eventos adversos conhecidos.
Fonte: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.

A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.

Sim. As evidências científicas demonstram que o ivosidenibe é eficaz para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.
No estudo pivotal de fase III ClarIDHy, o ivosidenibe proporcionou melhora significativa da sobrevida livre de progressão (SLP), com mediana de 2,7 meses (IC 95%: 1,6–4,2) versus 1,4 meses (IC 95%: 1,4–1,6) no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 63% no risco de progressão da doença ou morte (HR=0,37; IC 95%: 0,25–0,54; p<0,0001). As taxas de SLP em 6 e 12 meses foram de 32% e 22%, respectivamente, enquanto nenhum paciente do grupo placebo permaneceu livre de progressão por mais de seis meses.
Na análise final de sobrevida global (SG), após ajuste para o elevado percentual de crossover (70%) do grupo placebo para o grupo ivosidenibe, observou-se mediana de 10,3 meses (IC 95%: 7,8–12,4) versus 5,1 meses (IC 95%: 3,8–7,6), correspondendo a uma redução de 51% no risco de morte (HR=0,49; IC 95%: 0,30–0,66; p<0,001). O elevado percentual de crossover, adotado por razões éticas para permitir que pacientes do grupo placebo recebessem ivosidenibe após progressão da doença, tende a reduzir a magnitude aparente do benefício em sobrevida global, reforçando a necessidade do ajuste estatístico e a relevância dos resultados encontrados.

Além dos benefícios em sobrevida, o ivosidenibe demonstrou maior controle da doença, com taxa de controle de 53%, em comparação com 28% no grupo placebo, evidenciando maior capacidade de retardar a progressão tumoral nessa população com elevada necessidade médica não atendida.
Adicionalmente, os resultados observados no estudo pivotal foram corroborados por evidências de mundo real. Niger et al. (2025) conduziram um estudo observacional retrospectivo multicêntrico com 46 pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1, previamente tratados, demonstrando mediana de SLP de 3,7 meses, mediana de SG de 11,5 meses e taxa de controle da doença de 50%.
Em análise comparativa exploratória na segunda linha de tratamento, o ivosidenibe apresentou mediana de SLP de 4,1 meses versus 2,8 meses com FOLFOX/CAPOX, reduzindo em 53% o risco de progressão ou morte. A sobrevida global não foi alcançada no grupo tratado com ivosidenibe, em comparação com 9,1 meses no grupo FOLFOX/CAPOX, correspondendo a uma redução de 54% no risco de morte. Após ajuste por ponderação, a mediana de SLP foi de 6,9 meses versus 2,1 meses, e a mediana de SG foi de 15,9 meses versus 9,0 meses, com reduções de risco de 64% para progressão ou morte e de 53% para mortalidade, reforçando a consistência dos benefícios clínicos observados no estudo ClarIDHy.
Em conjunto, as evidências provenientes do estudo pivotal de fase III e dos estudos de mundo real demonstram que o ivosidenibe proporciona benefícios clínicos consistentes em SLP, SG e controle da doença, confirmando sua eficácia e reforçando sua efetividade na prática clínica para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

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

OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.

Sim. Os desfechos avaliados são clinicamente relevantes e amplamente aceitos pelas principais agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde para a avaliação de terapias oncológicas.
A sobrevida global (SG) é considerada o desfecho clínico de maior relevância em oncologia, por representar o benefício final do tratamento em termos de redução da mortalidade e prolongamento da vida dos pacientes. No estudo ClarIDHy, o ganho de sobrevida global observado com o ivosidenibe demonstra benefício clínico direto para pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132, uma doença rara, altamente agressiva, de rápida progressão, elevada mortalidade e opções terapêuticas limitadas.
A sobrevida livre de progressão (SLP) também constitui um desfecho de elevada relevância clínica, especialmente em doenças agressivas como o CCA avançado. Nesse contexto, em que a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados e apresenta prognóstico desfavorável, o retardo da progressão da doença permite prolongar o controle tumoral, postergar a necessidade de tratamentos subsequentes, reduzir complicações relacionadas à progressão e preservar o estado clínico do paciente por mais tempo.
Além disso, o estudo avaliou qualidade de vida relacionada à saúde, capacidade funcional e controle da doença, desfechos centrados no paciente que complementam a avaliação de eficácia. Em uma doença associada a elevada carga de sintomas, rápida deterioração clínica e alta mortalidade, a manutenção da qualidade de vida, associada ao prolongamento da sobrevida e ao controle da progressão tumoral, é particularmente relevante para pacientes com uma doença rara, agressiva e de elevada mortalidade.
Dessa forma, os desfechos utilizados refletem benefícios clínicos diretamente percebidos pelos pacientes e fornecem evidências robustas para avaliar o impacto do ivosidenibe na morbimortalidade, na qualidade de vida e na evolução clínica da população-alvo.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).

A qualidade metodológica dos estudos e a certeza da evidência foram avaliadas utilizando ferramentas validadas de avaliação do risco de viés e a metodologia GRADE.
Para o estudo pivotal ClarIDHy, a avaliação identificou risco global de viés classificado como alto, principalmente em decorrência das perdas de seguimento e do potencial viés de atrito observado ao longo do acompanhamento. Como consequência, a certeza da evidência foi rebaixada em um nível segundo a metodologia GRADE, resultando em qualidade moderada da evidência para os desfechos críticos avaliados.
Embora o estudo tenha permitido crossover dos pacientes do grupo placebo para o grupo ivosidenibe após progressão da doença, esse aspecto não motivou rebaixamento adicional da certeza da evidência, uma vez que foram realizadas análises estatísticas apropriadas para ajustar seu impacto, especialmente no desfecho de sobrevida global, preservando a robustez da interpretação dos resultados.
Para o estudo observacional de Niger et al. (2025), o risco de viés foi classificado como moderado, principalmente devido à utilização de um controle histórico, com potencial para viés de confundimento e diferenças entre os grupos comparados. A qualidade da evidência foi considerada baixa para os desfechos avaliados.
A avaliação metodológica desse estudo observacional foi realizada utilizando a ferramenta ROBINS-I, conforme recomendado pelo GRADE para estudos não randomizados. Nessa abordagem, a certeza da evidência é determinada com base nos riscos de viés efetivamente identificados, e não exclusivamente pelo delineamento observacional do estudo. Assim, a redução da qualidade da evidência decorreu das limitações metodológicas identificadas, especialmente do uso de controle histórico, e não de um rebaixamento automático relacionado ao desenho do estudo.

Em conjunto, as evidências apresentadas são consideradas adequadas para subsidiar a avaliação da tecnologia, sendo sustentadas por um ensaio clínico randomizado de fase III com qualidade moderada da evidência e complementadas por evidências de mundo real que demonstram resultados consistentes na prática clínica.

[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]

QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?

Custo-efetividade;Custo-utilidade;

APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:

Foi conduzida uma avaliação de custo-utilidade por meio de um modelo de sobrevida particionada (Markov), com horizonte temporal lifetime (40 anos), ciclos de 7 dias e perspectiva da Saúde Suplementar. O modelo contemplou três estados de saúde (sobrevida livre de progressão, progressão da doença e morte) e considerou exclusivamente custos diretos relacionados ao tratamento, manejo da progressão e óbito.
O FOLFOX foi definido como comparador principal por representar a alternativa mais utilizada na prática clínica após progressão à primeira linha de tratamento. Adicionalmente, foi avaliado um cenário utilizando placebo como comparador.
Na população-alvo da incorporação, composta por pacientes com CCA avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica, o ivosidenibe demonstrou benefício clínico relevante, com ganho incremental de 0,50 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e 0,72 anos de vida ganhos (AVG) em comparação ao FOLFOX.
No cenário-base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R$ 1.097.005/AVAQ e R$ 744.722/AVG em comparação ao FOLFOX. Este cenário utilizou os dados de mundo real do estudo Niger et al., 2025. Adicionalmente, foi realizada uma análise de cenário considerando a proposta comercial apresentada nesta submissão, refletindo o desconto que será efetivamente praticado em caso de recomendação positiva pela ANS. Nesse cenário, também baseado nos dados do estudo Niger et al 2025, a RCEI foi reduzida para R$ 665.597/AVAQ e R$ 451.853/AVG, demonstrando melhora expressiva na eficiência econômica da tecnologia.
Em análises adicionais, utilizando os dados da comparação indireta utilizando o estudo ABC-06, ensaio clínico randomizado que avaliou o FOLFOX versus placebo (controle ativo de sintomas) em uma população heterogênea com câncer do trato biliar, a RCEI foi de R$ 1.259.741/AVAQ e R$ 829.029/AVG, sendo reduzida para R$ 739.081/AVAQ e R$ 486.385/AVG com a aplicação da proposta comercial.
No cenário com placebo, foram utilizados os dados do estudo ClarIDHy. Neste contexto, a RCEI foi de R$ 1.236.693/AVAQ e R$ 848.519/AVG sem desconto, passando para R$ 788.050/AVAQ e R$ 540.696/AVG com a aplicação do desconto proposto.
As análises de sensibilidade determinística e probabilística demonstraram a robustez do modelo, uma vez que as variações dos principais parâmetros não alteraram de forma relevante as conclusões do cenário-base. Em conjunto, os resultados demonstram que o ivosidenibe proporciona ganho clínico relevante para uma população com elevada necessidade terapêutica não atendida e que a proposta comercial apresentada nesta submissão reduz substancialmente a RCEI, reforçando o compromisso com a sustentabilidade da Saúde Suplementar e com a viabilização do acesso dos pacientes à tecnologia.

APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:

Foi realizada uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO) para avaliar a incorporação de ivosidenibe no tratamento de pacientes com colangiocarcinoma (CCA) localmente avançado ou metastático, com mutação IDH1 R132, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica. A análise foi conduzida sob a perspectiva da Saúde Suplementar, considerando um horizonte temporal de cinco anos.

A metodologia comparou o cenário de referência, sem cobertura do ivosidenibe, ao cenário proposto, com a incorporação da tecnologia. Para estimar a adoção da tecnologia, foi considerada uma taxa de difusão inicial de 25% no primeiro ano, com incremento linear de 15% ao ano, atingindo 85% no quinto ano. Esse cenário reflete a incorporação gradual da tecnologia na prática clínica, considerando o processo de identificação dos pacientes elegíveis por meio do diagnóstico molecular. Foram considerados exclusivamente os custos de aquisição dos medicamentos, e a estimativa da população elegível foi baseada no número de beneficiários da ANS e em dados epidemiológicos da doença.

Em razão da raridade do CCA com mutação IDH1 R132 e da restrita população elegível (pacientes com doença localmente avançada ou metastática após pelo menos uma linha de terapia sistêmica), estima-se que 34 novos pacientes sejam elegíveis no primeiro ano e 35 pacientes em cada um dos anos subsequentes, totalizando aproximadamente 175 pacientes incidentes ao longo do horizonte de cinco anos.

No cenário de referência, utilizando o preço fábrica vigente, a incorporação de ivosidenibe resultou em impacto orçamentário incremental estimado de aproximadamente R$ 4,1 milhões no primeiro ano e R$ 49,1 milhões no acumulado de cinco anos.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de cenário considerando a proposta comercial apresentada nesta submissão, correspondente ao desconto que será praticado em caso de recomendação positiva pela ANS. Nesse cenário, o impacto orçamentário incremental foi reduzido para aproximadamente R$ 2,2 milhões no primeiro ano e R$ 27,1 milhões no acumulado de cinco anos.

Os resultados demonstram que a incorporação da tecnologia está direcionada a uma população extremamente pequena e bem definida, resultando em impacto orçamentário limitado. A proposta comercial apresentada reduz substancialmente esse impacto, reforçando a viabilidade financeira da incorporação e o compromisso com a sustentabilidade da Saúde Suplementar.

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Não

[DOCUMENTAÇÃO]

PTC/Revisão Sistemática
26.07.16_Ivosidenibe_Colangiocarcinoma_DossiAª ANS.pdf

Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO
26.07.16_Ivosidenibe_Estudo de AnA¡lise de Impacto OrA§amentA¡rio_versA£o final.pdf

Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO
26.07.16_Ivosidenibe_Estudo de AnA¡lise de Impacto OrA§amentA¡rio.xlsm

Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES
26.07.15_Ivosidenibe_Colangiocarcinoma_Modelo_Economico_versA£o final.pdf

Planilha Modelo Econômico - AES
26.07.16_Planilha Modelo EconoI¿mico AES.xlsm

Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde
Fluxograma terapAªutico_julho2026.pdf

Diretriz de Utilização - DUT
DUT_ivosidenibe_CCA.pdf

Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)
bula_tibsovo_16.07.26.pdf

Declarações de potenciais conflitos de interesses
DECLARACAO_CONFLITOS_DIOGO PIRANDA.pdf
DECLARACAO_CONFLITOS_JULIANA FESTA.pdf
DECLARACAO_CONFLITOS_LUCIANA MARDEGAN.pdf
DECLARACAO_CONFLITOS_PEDRO FERREIRA HOLANDA_E_TAYNA_SEQUEIRA_VALERIO.pdf
DECLARAO_CONFLITOS_GABRIEL MARASCO.pdf

Evidências científicas
ABC-06.pdf
Abou_alfa 2020 Claridhy.pdf
Niger 2025 RWE Ivo 2025 with comparation Ivo vs FOLFOX.pdf
Zhu 2021.pdf