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

Parecer Técnico Científico apresentado à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação de ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS.

Proponente
Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

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

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

Autores: Tayná Sequeira Valerio[a], Pedro Holanda Ferreira[b] e Juliana Festa[c]

Revisão: Luciana Mardegan[d] e Diogo Piranda[e]

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

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

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

[d] Médica, Lead médica de Oncologia no Laboratórios Servier do Brasil

[e] Biomédico, Medical Manager – Oncology no Laboratórios Servier do Brasil

Parecer Técnico-Científico – Laboratórios Servier do Brasil LTDA

Rio de Janeiro: Julho, 2026

74p.

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

I. Laboratórios Servier do Brasil LTDA

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

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. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE 12
1.1 Visão geral 12
1.2 Epidemiologia 13
1.3 Fisiopatologia e perfil genético 14
1.4 Diagnóstico 15
1.5 Impacto clínico, qualidade de vida e ônus econômico 16
1.6 Tratamento e Diretrizes clínicas 17
1.7 Fluxograma terapêutico 19
1.8 Necessidades médicas e de acesso não atendidas 20
1.9 Proposta para a Saúde Suplementar 21
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA 22
2.1 Descrição 22
2.2 Ficha técnica 22
2.3 Recomendações das Agências Sanitárias 24
2.4 Recomendações de Agências de Avaliações de Tecnologias em Saúde 24
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS 26
3.1 Pergunta estruturada 26
3.2 Critérios de elegibilidade 27
3.3 Busca por evidência 28
3.4 Seleção de estudos e extração dos dados 28
3.5 Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência 29
3.6 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) 30
3.7 Análise da qualidade da evidência 51
3.8 Justificativa de exclusão de evidência clínica (ABC-06) 53
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS 56
5. REFERÊNCIAS 60

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

ANEXO 1. TERMOS E ESTRATÉGIAS UTILIZADOS NAS BUSCAS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA 68
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS 71
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....73
ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....74

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

AEMPS	*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CAPOX	Ácido folínico + capecitabina + oxaliplatina
CCA	Colangiocarcinoma
CDA	*Canadian Drug Agency*
CID	Classificação Internacional de Doenças
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
D-2HG	D-2-hidroxiglutarato
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EAs	Eventos adversos
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC QLQ-BIL21	*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life cholangiocarcinoma and gallbladder cancer module*
EORTC QLQ-C30	*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*
EQ-5D-5L	*5-level EuroQol 5-Dimension*
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
FDA	*Food and Drug Administration*
FOLFOX	Ácido folínico + 5-fluorouracil + oxaliplatina
G-BA	*Gemeinsamer Bundesausschuss*
GLOBOCAN	*Global Cancer Observatory*
GRADE	*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
HAS	*Haute Autorité de Santé.*
HR	*Hazard ratio*
IC	Intervalo de confiança
IDH	Isocitrato desidrogenase
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPTW	Ponderação pela probabilidade inversa do tratamento, em inglês *Inverse probability of treatment weighting*
IQR	Amplitude interquartil
IRC	Comitê Central Independente de Radiologia
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NGS	Sequenciamento de nova geração
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PF	Preço de fábrica
PGI-C	*Patient Global Impression change*
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*
RoB 2.0	*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0

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

RPSFT Tempo de falha estrutural com preservação de classificação
SBOC Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG Sobrevida global
SLP Sobrevida livre de progressão
SMC *Scottish Medical Consortium*
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. Recomendação de tratamento de linhas subsequentes de CCA segundo NCCN. 18
Tabela 2. Informações técnicas do ivosidenibe. 22
Tabela 3. Decisões de reembolso do ivosidenibe em agências de ATS. 24
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICOT. 26
Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. 29
Tabela 6. Estudos incluídos para análise. 31
Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos para análise. 32
Tabela 8. Resumo das melhores respostas gerais avaliados pelo IRC antes do crossover (população em intenção de tratar). 39
Tabela 9. EAs relacionados ao tratamento reportado em ≥5% (todos os graus) ou ≥1% (grau≥3) de pacientes que receberam pelo menos uma dose de ivosidenibe. 40
Tabela 10. Análise dos dados de segurança na população geral. 49
Tabela 11. Classificação da qualidade das evidências (ECR). 51
Tabela 12. Classificação da qualidade das evidências estudo observacional. 53

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento de CCA recomendado pela ESMO. 17
Figura 2. Fluxograma terapêutico atual..... 19
Figura 3. Fluxograma terapêutico proposto com a incorporação de ivosidenibe. 20
Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos. 31
Figura 5. SLP avaliada pelo IRC antes do crossover na população com intenção de tratar. 37
Figura 6. SG na população intenção de tratar. 38
Figura 7. SG e duração de tratamento na população intenção de tratar. 43
Figura 8. SLP e SG a partir do início do tratamento com ivosidenibe independente da linha de tratamento..... 48
Figura 9. Comparação dos desfechos segunda linha entre pacientes tratados com ivosidenibe e foram tratados com FOLFOX/CAPOX na coorte histórica..... 50
Figura 10. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 71
Figura 11. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for non-randomized studies. 72

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 um tipo de câncer ultrarraro do trato gastrointestinal que se origina epitélio do trato biliar. Trata-se de uma doença com sinais e sintomas inespecíficos, portanto a maioria dos casos de CCA é diagnosticado em estágio avançado. Cerca de 40-50% dos CCA terão alguma alteração alvo-específica. Atualmente não existe terapia-alvo para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132 e que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha de terapia sistêmica preconizado no Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Desta forma, os pacientes com a doença e com essa mutação não possuem um tratamento direcionado, estando sujeitos a tratamentos com quimioterapia paliativa.

Objetivo: Este parecer avaliou a eficácia/efetividade e segurança de ivosidenibe no 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.

Pergunta: Em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação no gene *IDH1* R132, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, o uso de ivosidenibe, é eficaz e seguro?

População: 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.

Intervenção: Ivosidenibe 500 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Comparadores: Devido à ausência de terapias específicas para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, o placebo foi o comparador utilizado. Contudo, como na saúde suplementar, a prática clínica é realizada com ácido folínico + 5-fluorouracil + oxaliplatina (FOLFOX), embora não seja direcionado para pacientes com a mutação, esse tratamento também foi utilizado como comparador.

Evidências clínicas: O parecer incluiu o ensaio clínico ClarIDHy e um estudo observacional retrospectivo. O ensaio clínico randomizado de fase III avaliou a eficácia e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação no gene *IDH1* R132, que já haviam recebido pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Na análise

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

primária de eficácia, foi observado que o risco de progressão ou morte no grupo tratado com ivosidenibe foi 63% menor em comparação ao placebo. Além disso, o ivosidenibe apresentou melhores resultados em termos de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em relação à segurança, o medicamento demonstrou um perfil consistente de tolerabilidade e eventos adversos. Para a interpretação correta dos dados de SG, o efeito do *crossover* deve ser considerado e será abordado especificamente no item que descreve o estudo ClarIDHy. A SG, ajustada foi de 5,1 meses para o grupo placebo *versus* 10,3 meses com ivosidenibe. Nessa análise o risco de morte foi 51% menor no grupo intervenção que no grupo placebo (p-valor<0,001). Sendo assim, o ivosidenibe apresentou resultados positivos em SG, sobrevida livre de progressão (SLP), com dados favoráveis de QVRS e um bom perfil de segurança. O estudo observacional retrospectivo avaliou a efetividade e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação no gene *IDH1* R132, que já haviam recebido pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Além disso, de forma pré-planejada foram incluídos como um braço ativo comparador, advindo de um controle histórico, pacientes que usaram FOLFOX/CAPOX[1] em segunda linha de tratamento. O risco de progressão ou morte no grupo tratado com ivosidenibe foi 64% menor em comparação ao grupo FOLFOX/CAPOX (p-valor=0,0005). O resultado da mediana de SG foi de 15,9 meses para o grupo ivosidenibe e 9,0 meses para o grupo FOLFOX/CAPOX[1], com redução de 53% no risco de morte (p-valor=0,04). Em relação à segurança, o ivosidenibe demonstrou um perfil consistente de tolerabilidade e eventos adversos (EAs). Sendo assim, em mundo real, o ivosidenibe apresentou resultados positivos em comparação com a quimioterapia utilizada atualmente na saúde suplementar.

Qualidade da evidência: A qualidade metodológica do estudo ClarIDHy foi classificada como moderada. A qualidade metodológica do estudo observacional (Niger, 2025) foi classificada como moderada.

Experiência nacional e internacional: *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomendam o ivosidenibe como opção terapêutica para pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático portadores de mutação no gene *IDH1* R132 previamente tratados com ao menos uma linha de terapia sistêmica. De forma convergente, as agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) como o *National Institute for*

[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.

Health and Care Excellence (NICE), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e a *Haute Autorité de Santé* (HAS) recomendaram a incorporação de ivosidenibe para pacientes com essa condição.

Considerações finais: A inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS representa um avanço significativo no tratamento de pacientes com CCA avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132, previamente tratados com pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Os resultados clínicos demonstram um aumento significativo na sobrevida, especialmente em um cenário com opções terapêuticas limitadas e em uma doença agressiva. A combinação das evidências clínicas e econômicas suporta fortemente a incorporação dessa terapia, que trará um impacto positivo para morbimortalidade e qualidade de vida.

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

1. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE

1.1 Visão geral

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna que se origina no epitélio do trato biliar, caracterizada por comportamento agressivo e diagnóstico desafiador, sendo frequentemente identificada em estágios avançados da doença (1). Apesar do CCA já se enquadrar na classificação de doença ultrarrara[2], o presente dossiê restringe ainda mais a população-alvo. Ao focar em pacientes com doença avançada ou metastática, portadores da mutação *IDH1* R132 e que progrediram após a primeira linha terapêutica, a segmentação molecular específica torna a população elegível extremamente limitada, resultando em impacto populacional e orçamentário reduzido. (1,2)

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

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

No cenário atual, a primeira linha de tratamento padrão para pacientes com CCA avançado consiste na combinação de cisplatina e gencitabina (± imunoterapia), amplamente utilizada como terapia inicial para a maioria dos pacientes. (6) No entanto, mesmo com esse regime, uma parcela significativa dos pacientes apresenta progressão da doença em um curto período (7), refletindo a eficácia limitada dessa abordagem e a rápida perda de benefício clínico.

[2] Doença que afeta <1 por 50.000 pessoas.

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

Após a progressão, os pacientes são tratados predominantemente com quimioterapia sistêmica. O avanço no entendimento da heterogeneidade genética do CCA possibilitou o desenvolvimento de terapias direcionadas a alterações moleculares específicas, transformando a abordagem terapêutica e ampliando o potencial de melhora dos desfechos clínicos. (7,8) A incorporação do diagnóstico molecular nesse cenário permite a identificação de subgrupos específicos de pacientes elegíveis a terapias alvo-direcionadas, capazes de oferecer melhores desfechos clínicos. Entre essas opções, o ivosidenibe destaca-se como terapia de segunda linha para pacientes com CCA avançado ou metastático com mutação no gene *IDH1* R132 sendo recomendado por diretrizes clínicas internacionais e pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). (6,9,10)

1.2 Epidemiologia

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

Globalmente, em 2022, foram registrados 866.136 novos casos de neoplasias de fígado e ductos biliares intra-hepáticos, com uma taxa de incidência mundial ajustada por idade de 8,6 novos casos para cada 100 mil habitantes, enquanto a taxa bruta de incidência foi de 11 novos casos por 100 mil habitantes. (14)

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) também não dispõe de dados epidemiológicos específicos sobre o CCA. De acordo com o INCA, são estimados 12.350 novos casos de câncer de fígado para cada ano do triênio de 2026 a 2028, com uma taxa de incidência bruta de 5,78 casos por 100 mil habitantes. Considerando que conforme apresentado anteriormente, os valores refletem o conjunto de neoplasias incluídas no CID-10 C22[3] e não a doença isolada do CCA. (15)

[3] Neoplasia do fígado e vias biliares intra-hepáticas.

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

Sendo assim, o CCA representa cerca de 10% a 15% das neoplasias hepáticas (1), é possível calcular uma incidência estimada de CCA no país. As estimativas de incidência do CCA destacam sua classificação como doença ultrarrara, doença que afeta <1 por 50 mil habitantes. (2)

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

Em relação à mortalidade, também há escassez de dados na literatura que descrevem os tumores de CCA separadamente de outras neoplasias hepatobiliares. De acordo com os dados do INCA, em 2024, foram registrados 11.688 óbitos no Brasil considerando o grupamento de neoplasias do CID C22[4], com uma taxa ajustada para a população brasileira de 5,21 óbitos por 100 mil habitantes. (17) Embora esses dados reflitam um agrupamento diagnóstico e não sejam específicos para o CCA conforme já mencionado anteriormente. No contexto do CCA, esses dados reforçam o prognóstico desfavorável da doença, especialmente nos estágios avançados, caracterizados por rápida progressão e elevada mortalidade, mesmo em uma população de impacto epidemiológico absoluto limitado. (18)

1.3 Fisiopatologia e perfil genético

Dada a heterogeneidade do CCA, a caracterização genômica desse tipo de tumor desempenha um papel crucial na personalização do tratamento e na melhoria do prognóstico dos pacientes. No contexto terapêutico, a abordagem centrada para as mutações específicas existentes possibilita o desenvolvimento de terapias alvo. No presente dossiê, detalharemos a fisiopatologia da mutação *IDH1* R132, destacando sua relevância no contexto do CCA e seu impacto.

A isocitrato desidrogenase (IDH) é uma enzima fundamental para a respiração celular que catalisa a conversão de isocitrato em α-cetoglutarato. (19,20) A mutação no gene *IDH* leva a mudança na atividade catalítica comum de *IDH1/2* resultando em um acúmulo de D-2-hidroxiglutarato (D-2HG), devido à conversão de α-cetoglutarato em D-2HG. (21,22) Esse metabólito promove a proliferação do tumor e o desenvolvimento de metástases. Altos níveis de D-2HG possuem efeito epigenético, induzindo fenótipo de hipermetilação no DNA. Além disso, o metabólito D-2HG é capaz de agir como promotor de neoplasias malignas, através da

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

desregulação de histonas e a metilação de DNA causando inibição na diferenciação normal celular. (22,23)

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

1.4 Diagnóstico

No geral, os exames iniciais de diagnóstico e investigação de estadiamento utilizados são o exame de sangue, colangiopancreatografia retrógada endoscópica, colangiografia trans-hepática percutânea com ou sem biópsia (ou colangioscopia), ultrassonografia endoscópica com ou sem biópsia, ressonância magnética nuclear, incluindo colangiopancreatografia, tomografia do tórax e abdômen com ou sem a pelve e tomografia computadorizada por emissão de pósitron (se disponível). A biópsia com agulha fina deve ser realizada para o diagnóstico patológico antes da realização de qualquer tratamento. (24)

O rastreamento molecular é fundamental para a definição da estratégia terapêutica em pacientes com CCA avançado, permitindo a identificação de alterações genéticas acionáveis e a seleção de terapias-alvo. As diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomendam fortemente a realização de testes moleculares abrangentes, com nível de evidência I e grau de recomendação A, tendo o sequenciamento de nova geração (NGS) como método preferencial. (24) De forma consistente, as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2026) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) também recomendam a realização de perfil molecular em pacientes com tumores das vias biliares irressecáveis ou metastáticos candidatos à terapia sistêmica, para identificar biomarcadores preditivos, como a mutação *IDH1*. (9,10)

O NGS já é um exame diagnóstico coberto e disponível no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil para condições clínicas específicas definidas pela ANS, permitindo a identificação de perfis genéticos relevantes para a definição de estratégias terapêuticas mais adequadas. (24)

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

1.5 Impacto clínico, qualidade de vida e ônus econômico

O CCA, especialmente em estágios avançados ou metastáticos, está associado a elevado impacto clínico, humanístico e econômico. A maioria dos pacientes é diagnosticada em doença avançada, apresentando pior estado funcional, opções terapêuticas limitadas e sobrevida reduzida com os tratamentos convencionais disponíveis. (25,26)

Embora as evidências específicas de QVRS sejam limitadas devido à baixa prevalência da doença, o CCA avançado está frequentemente associado a sintomas debilitantes, incluindo dor, fadiga, icterícia e comprometimento funcional significativo, resultando em importante impacto físico, emocional e social. Estudo conduzido com pacientes e cuidadores (n=707) demonstrou impacto substancial na qualidade de vida e saúde mental, com 34% dos pacientes apresentando sintomas compatíveis com depressão moderada a grave, além de elevada sobrecarga aos cuidadores. (27)

Além do impacto clínico, o CCA impõe relevante ônus econômico aos sistemas de saúde. Estudos internacionais demonstram custos médicos diretos expressivos, com gastos médios mensais entre USD 10.300 e USD 11.200 por paciente nos Estados Unidos (26) e custos anuais médios de EUR 8.491 por paciente em análise realizada na Espanha. (28) No contexto brasileiro, análise retrospectiva baseada em dados administrativos de saúde suplementar (2019–2023) evidenciou elevada carga assistencial associada ao CCA, com taxa de mortalidade de 69,6% e custos médios anuais de USD 30.516 por paciente. (29) A progressão rápida da doença e o diagnóstico frequentemente tardio contribuem para maior utilização de recursos em saúde ao longo da jornada assistencial.

Dessa forma, o CCA representa uma condição de alta gravidade clínica, impacto relevante na qualidade de vida e significativa carga econômica, reforçando a importância de estratégias que ampliem o acesso a abordagens terapêuticas mais eficazes e potencialmente modificadoras da história natural da doença.

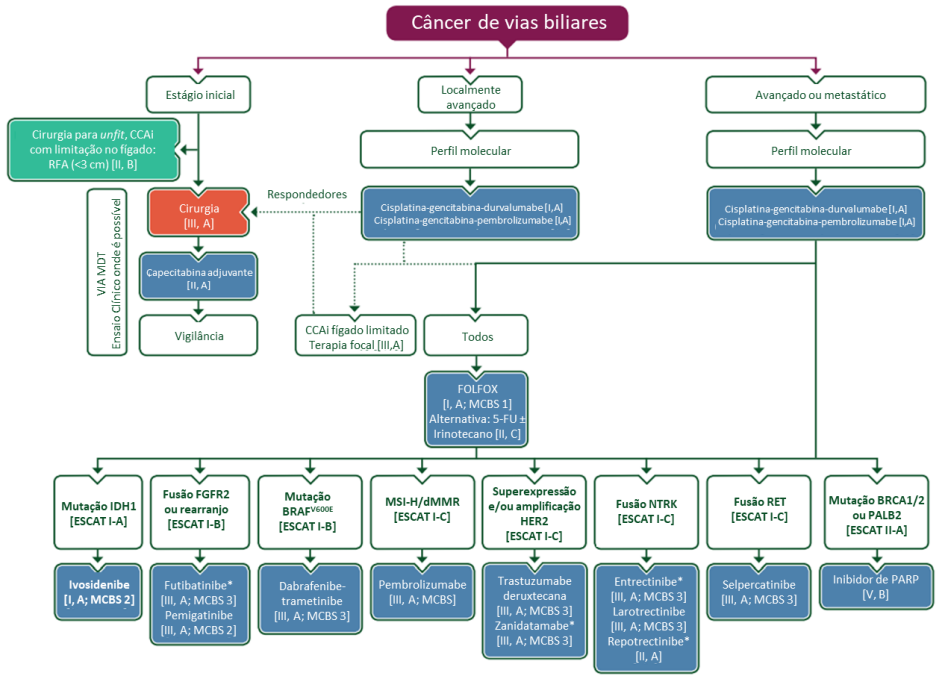
CONFIDENCIAL
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Servier.

1.6 Tratamento e Diretrizes clínicas

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

***European Society for Medical Oncology* (ESMO):** O tratamento para câncer nas vias biliares, avançado ou metastático, deve ser realizado, após análise do perfil molecular, com quimioterapia (cisplatina-gencitabina ± durvalumabe ou pembrolizumabe), como primeira linha de tratamento. Após a progressão, o tratamento de segunda linha é determinado pelo perfil molecular do tumor. (6) Especificamente para pacientes com CCA avançado ou metastático que progrediu após a primeira linha de tratamento e que apresentam mutação *IDH1* R132, é fortemente recomendado o uso de ivosidenibe. (6) É importante destacar que o ivosidenibe já está firmemente estabelecido como o tratamento de escolha para essa indicação nos Estados Unidos e na Europa, por exemplo, onde é amplamente utilizado. Sua eficácia foi reconhecida e aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), reforçando sua posição como uma opção essencial no manejo desse subgrupo de pacientes. (30,31)

Na figura abaixo é ilustrado o algoritmo de tratamento recomendado pelo ESMO, em destaque o perfil de pacientes com mutação *IDH1* R132 (Figura 1).



*Medicamentos não aprovados no Brasil

Figura 1. Algoritmo de tratamento de CCA recomendado pela ESMO.

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

Fonte: Adaptado da ESMO (6).

NCCN: Em 2026, a NCCN publicou um *guideline* abrangente que detalha as recomendações para o tratamento das neoplasias das vias biliares avançadas e irressecáveis. As terapias alvo são recomendadas em circunstâncias específicas, baseadas no diagnóstico molecular do paciente. A diretriz recomenda que pacientes com câncer das vias biliares metastático e irressecável, que progrediram após a primeira linha de tratamento e apresentam mutação no gene *IDH1* R132, sejam tratados com ivosidenibe. (9)

Tabela 1. Recomendação de tratamento de linhas subsequentes de CCA segundo NCCN.

Terapia de linha subsequente para cânceres do trato biliar, em casos de progressão[1]	
Para tumores com fusão do gene NTRK	Entrectinibe*/ Larotrectinibe/ Repotrectinibe*
Para tumores MSI/dMMR	Pembrolizumabe/ Dostarlimabe-gxly
Para tumores TMB-H	Nivolumabe + ipilimumabe/ Pembrolizumabe
Para tumores com mutação BRAF V600E	Dabrafenibe + trametinibe
Para CCA com fusões ou rearranjos de FGFR2	Futibatinibe*/ Erdafitinibe* Pemigatinibe
Para CCA com mutações *IDH1*	**Ivosidenibe**
Para tumores HER2+	Trastuzumabe + pertuzumabe / Trastuzumabe deruxtecana / Tucatinibe* + trastuzumabe / Zanidatamabe*
Para tumores com fusão do gene RET	Selpercatinibe / Pralsetinibe*
Para tumores com mutação *KRAS* G12C	Adagrasibe*

*Medicamentos não aprovados no Brasil.

Fonte: Adaptado de NCCN (9).

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

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

grau possível, dada a relevância clínica em uma população com opções terapêuticas limitadas e elevada necessidade médica não atendida. (10)

1.7 Fluxograma terapêutico

É importante ressaltar que diretrizes clínicas internacionais e nacional recomendam o uso de ivosidenibe para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático portadores de mutação *IDH1* R132, com base em evidência clínica de alto nível. (6,9,10) Em contraste, embora o esquema ácido folínico + 5-fluorouracil + oxaliplatina (FOLFOX) possa ser utilizado como opção terapêutica de segunda linha na prática clínica, não há evidência científica específica que sustente seu benefício em populações molecularmente definidas, como pacientes com mutação *IDH1*.

Apresenta-se, a seguir, um fluxograma terapêutico ilustrativo para a população-alvo deste pedido de incorporação. O cenário terapêutico atualmente praticado está representado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, enquanto a proposta terapêutica após a incorporação solicitada é apresentada na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.



Figura 2. Fluxograma terapêutico atual

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



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

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

1.8 Necessidades médicas e de acesso não atendidas

Atualmente, o Rol de Procedimentos da ANS não contempla terapias-alvo para pacientes com CCA avançado com mutação *IDH1* R132. (32) Dessa forma, esses pacientes permanecem limitados à quimioterapia convencional, principalmente ao esquema FOLFOX, apesar do perfil molecular específico da doença.

No estudo ABC-06, o FOLFOX demonstrou benefício clínico limitado, com ganho de apenas 0,9 mês na mediana de SG, além de toxicidade relevante. (33) Adicionalmente, o estudo incluiu uma população heterogênea de cânceres das vias biliares, sem estratificação molecular, limitando a aplicabilidade dos resultados para pacientes com mutação *IDH1* R132.

Até o momento, não há estudos prospectivos randomizados robustos avaliando especificamente a eficácia do FOLFOX nessa população. Evidências recentes demonstram que pacientes com mutações acionáveis apresentam maior sobrevida quando tratados com terapias-alvo em comparação àqueles que não recebem tratamento direcionado. (34,35)

Nesse contexto, o ivosidenibe representa a única terapia alvo-direcionada desenvolvida especificamente para pacientes previamente tratados com CCA avançado com mutação IDH1 R132, com potencial para preencher uma importante lacuna terapêutica no SSS, em alinhamento aos princípios da medicina de precisão. Dados disponíveis reforçam o impacto

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

das terapias direcionadas na sobrevida e no manejo de uma doença agressiva e de prognóstico desfavorável, como o CCA. (36,37)

1.9 Proposta para a Saúde Suplementar

O presente dossiê tem o objetivo de solicitar a inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para o tratamento de pacientes adultos com CCA localmente avançado ou metastático, portadores de mutação *IDH1* R132, previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

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

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Descrição

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

2.2 Ficha técnica

As principais informações técnicas da tecnologia estão mostradas na tabela abaixo.

Tabela 2. Informações técnicas do ivosidenibe.

Tipo de tecnologia	Medicamento
Princípio ativo	Ivosidenibe
Nome comercial	Tibsovo®
Fabricante	Patheon Inc.
Empresa detentora do registro	Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Apresentação	Embalagem com 60 comprimidos revestidos contendo 250 mg de ivosidenibe
Indicações aprovadas na ANVISA	- 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. - Em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticada, com mutação no gene *IDH1* R132 e que não são elegíveis para receber quimioterapia intensiva. - Tratamento de pacientes adultos com LMA recidivada ou refratária com mutação no gene *IDH1* R132.
Indicação proposta	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.
Posologia	500 mg de ivosidenibe (2 comprimidos de 250 mg), uma vez ao dia.

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

Via de administração	Uso oral
Classe terapêutica	Antineoplásico
Forma farmacêutica	Comprimido revestido
Registro na ANVISA	112780089
Requisitos obrigatórios	Antes do uso do medicamento, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação no gene *IDH1* R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.
Local de Fabricação	Fabricante: PATHEON INC. Endereço: 2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTÁRIO L5N 7K9 - CANADÁ Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo Fabricante: SHARP PACKAGING SERVICES, LLC Endereço: 7451 KEEBLER WAY, ALLENTOWN, PENNSYLVANIA (PA) 18106 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA Etapa de Fabricação: Embalagem primária e secundária.
Trata-se de associação medicamentosa descrita em bula registrada na ANVISA	Não
Uso restrito a hospitais	Não
Vencimento do registro	04/2034
Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio para viabilizar a utilização do medicamento	Não
Contraindicação	- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção composição; - Uso concomitante com indutores potentes da CYP3A4 ou dabigatrana (veja item 6-Interações medicamentosas). - Síndrome congênita do QT longo. - Histórico familiar de morte súbita ou arritmia ventricular polimórfica. - Intervalo QT/QTc > 500 mseg, independentemente do método de correção. - Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.
Precauções	As advertências e precauções estão descritas de forma detalhada na bula do produto (38)
Eventos adversos	Os eventos adversos descritos na bula (38) são referentes ao estudo ClarIDHy e foram descritos nesse relatório.

Elaboração própria. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CCA: colangiocarcinoma; LMA: leucemia mieloide aguda; IDH: Isocitrato desidrogenase. Fonte: Bulário, Anvisa. (38)

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

2.3 Recomendações das Agências Sanitárias

Atualmente, ivosidenibe possui aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) e na *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. (30,31)

No Brasil, o ivosidenibe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 19 de abril de 2024 (39), com enquadramento prioritário conforme a RDC nº 205/2017, aplicável a medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras. (39)

2.4 Recomendações de Agências de Avaliações de Tecnologias em Saúde

Em relação às avaliações conduzidas por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), o ivosidenibe vem sendo analisado e recomendado em diferentes países. Até o momento, a *Canadian Drug Agency* (CDA-AMC) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não avaliaram formalmente a tecnologia para essa população. O status detalhado das avaliações de ATS é apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**.

Tabela 3. Decisões de reembolso do ivosidenibe em agências de ATS.

Pais	Órgão responsável	Resumo da decisão	Ano	Referência
Alemanha	G-BA	Recomendado	2024	(40)
Reino Unido	NICE	Recomendado	2024	(41)
França	HAS	Recomendado	2023	(42)
Espanha	AEMPS	Recomendado	2024	(43)
Austrália	PBAC	Recomendado	2025	(44)
Escócia	SMC	Recomendado	2024	(45)
Brasil	CONITEC	Não avaliado	-	-
CDA	Canadá	Não avaliado	-	-

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; AEMPS: *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; CDA: Canada's Drug Agency; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

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

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Esta revisão sistemática foi elaborada a partir das orientações das Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde. (46,47)

3.1 Pergunta estruturada

Para a revisão sistemática, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOT, cujos componentes estão detalhados na tabela abaixo:

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICOT.

P – População	Adultos com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* R132 que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.
I – Intervenção	Ivosidenibe 500 mg.
C – Comparação	Placebo, nenhum tratamento, ou tecnologias constantes no rol da ANS, incluindo quimioterapias.
O – Desfechos (*outcomes*)	Primários: SLP, SG, eventos adversos graves. Secundários: Quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral completa.
T- Tipo de Estudo	Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos que avaliem ivosidenibe em segunda ou posteriores linhas de tratamento.

Fonte: elaboração própria. CCA: colangiocarcinoma; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; ANS: Agência Nacional de Saúde.

Pergunta estruturada: Em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático com mutação *IDH1* R132, que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica, o uso de ivosidenibe na dose diária total de 500 mg, é eficaz e seguro?

Comparador

Os comparadores escolhidos foram o placebo, a ausência de tratamento ou tecnologias incluídas no rol da ANS, incluindo quimioterapias. A justificativa para essa seleção baseia-se no cenário de transição do tratamento do CCA com mutação *IDH1* R132. O placebo foi

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

incluído por ser o comparador definido nos estudos clínicos em um período de ausência de um tratamento quimioterápico sistêmico padrão de segunda linha e terapias-alvo aprovadas. Contudo, dado que o esquema FOLFOX se consolidou na prática clínica como a principal alternativa para pacientes com falha à primeira linha e sem alvos acionáveis, este foi adotado como o comparador ativo que reflete a realidade assistencial atual.

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança do ivosidenibe em pacientes adultos com CCA avançado ou metastático com mutação *IDH1* previamente tratados.

Considerando a raridade da condição e a limitação de estudos comparativos com terapias ativamente utilizadas na prática clínica, também foram incluídos estudos observacionais comparativos (retrospectivos ou prospectivos), desde que apresentassem metodologia de ajuste para controle de confundimento (ex.: *propensity score*, IPTW). Estudos exclusivamente descritivos, séries de casos ou relatos isolados serão excluídos.

Atualmente, no SSS não há terapias alvo específicas para pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, que possuam perfil molecular *IDH1* mutado e que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica. (32) Conforme mencionado anteriormente, a quimioterapia não é considerada a abordagem ideal para pacientes com mutação *IDH1*, devido à ausência de eficácia comprovada nesse subgrupo. Portanto, os comparadores no presente contexto não foram limitados, visando abranger a maior gama possível de resultados e refletir de forma mais fiel a realidade do sistema privado.

Como desfechos primários, foram considerados a SG e a SLP. Como desfechos secundários, considerou-se a QVRS, desfechos relacionados à segurança (quaisquer eventos adversos) e taxa de resposta tumoral.

Não houve restrição por idioma e ano de publicação. Por outro lado, foram excluídos os estudos que não se adequam aos critérios estabelecidos na PICOT, ensaios clínicos fase I e II, estudos observacionais com acompanhamento inferior a um ano e com menos de 20 pacientes elegíveis, revisões narrativas, estudos que incluíssem outra intervenção ou medicamentos não aprovados no Brasil, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos que avaliaram pacientes com outras condições clínicas e resumos de congresso.

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

3.3 Busca por evidência

As buscas eletrônicas foram realizadas até início de março de 2026 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca virtual em saúde e EMBASE via Elsevier.

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências internacionais e instituições de Avaliação de Tecnologias em Saúde: NICE, CDA, SMC, AEMPS e PBS. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online* como o ClinicalTrials.gov para averiguar estudos em andamento. Tais buscas foram realizadas de forma livre, utilizando apenas o termo de intervenção. Busca manual no *website* da ASCO *meeting* para busca de resumos com resultados atuais de publicações selecionadas.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Os termos utilizados e as estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 1.

3.4 Seleção de estudos e extração dos dados

Dois revisores realizaram a busca de forma independente nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, haveria consulta de um terceiro revisor e ficaria responsável pela decisão final para as resoluções divergentes.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

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

A organização dos dados, seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft Office Excel®.

3.5 Avaliação do risco de viés e qualidade da evidência

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (46), os estudos incluídos foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
ECRs	Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (48)
Estudo observacional – coorte com grupo comparador	Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) (49)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

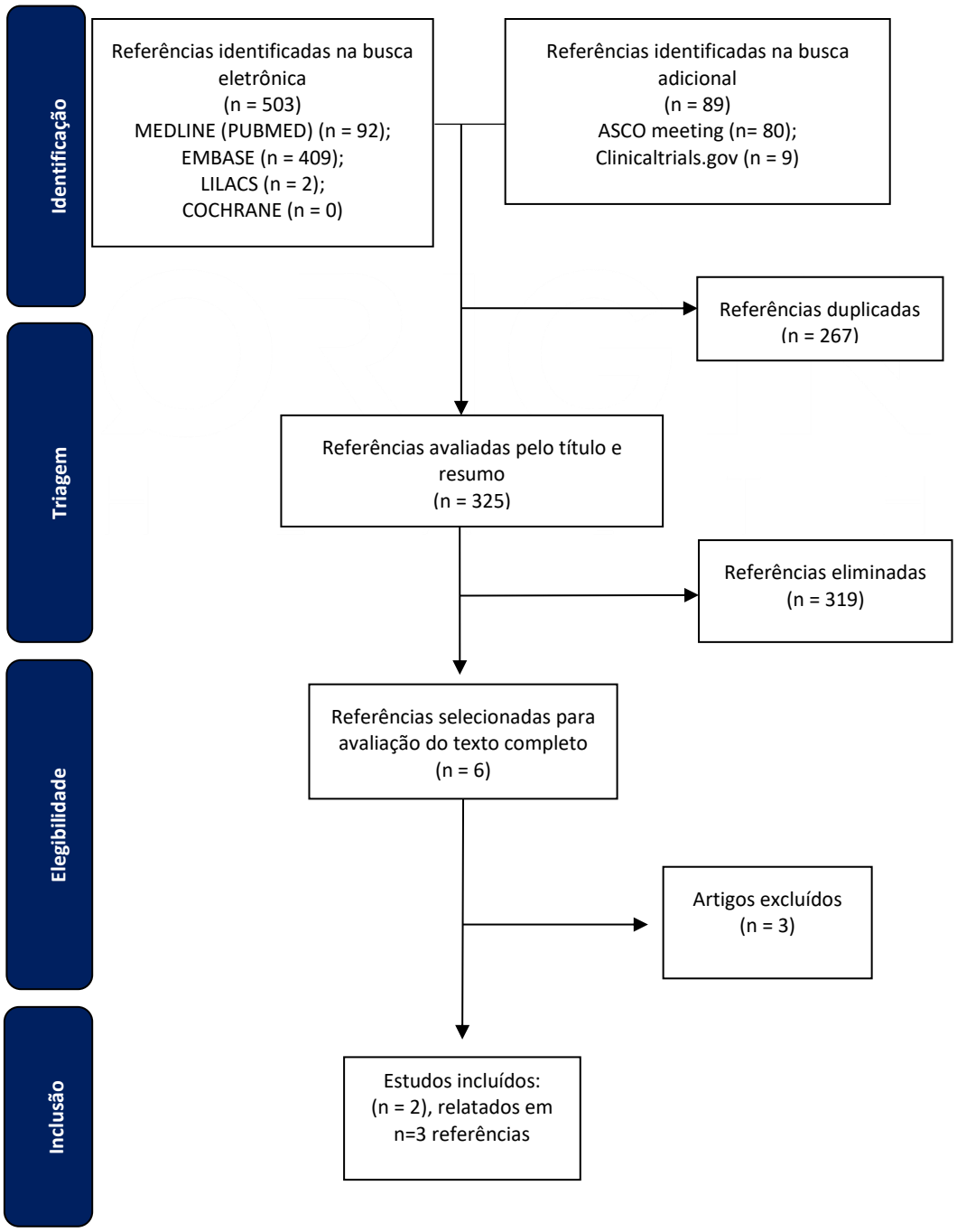
A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (46), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou "força" da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

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

3.6 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 503 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro citações para leitura na íntegra. Dessas, três citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4;**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.



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

Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 6. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Abou-Alfa *et al.*	*Lancet Oncology*	2020	(50)
Zhu *et al.*	*JAMA oncology*	2021	(51)
Niger *et al.*	*Liver International*	2025	(52)

Fonte: Elaboração própria.

Foram incluídos dois artigos que reportaram os resultados de um ECR de fase III, duplo-cego e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de quimioterapia. O primeiro artigo reportou a análise primária do estudo ClarIDHy, enquanto o segundo reportou a análise final de SG desse estudo, com data de corte em 31 de maio de 2020. Além disso, foi incluído um estudo observacional retrospectivo, que avaliou efetividade e segurança do ivosidenibe em pacientes com CCA localmente avançado ou metastático, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados com pelo menos uma linha prévia de quimioterapia.

A tabela abaixo resume as principais características e resultados desse estudo.

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

Tabela 7. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	**Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020** (50)	**Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021** (51)	**Niger, 2025** (52)
Fontes de financiamento	Agios Pharmaceuticals	Idem à Abou-Alfa *et al.,* 2020 (50)	Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho.
Local do estudo	França, Itália, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos	Idem à Abou-Alfa *et al.,* 2020 (50)	Itália, Espanha e Alemanha.
Desenho	ECR de fase III, duplo-cego	Análise final de SG do ClarIDHy (50)	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados	Idem à Abou-Alfa *et al*., 2020 (50)	Pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados*
Intervenção e Comparadores (Tamanho amostral)	Ivosidenibe (n=124) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n=126) Placebo (n=61)	Ivosidenibe (n= 20) FOLFOX (n= 41)
Desfechos principais			
SLP (mediana em meses)	**Avaliada pelo IRC baseado em RECIST versão 1.1 (mediana em meses)** Ivosidenibe: 2,7 (IC 95%: 1,6 a 4,2) Placebo: 1,4 (IC 95%: 1,4 a 1,6) HR: 0,37 (IC 95%: 0,25 a 0,54); p-valor<0,0001	-	**IPTW** Ivosidenibe: 6,9 FOLFOX: 2,1 HR: 0,36 (IC 95%: 0,20 a 0,64); p-valor= 0,0005
SG (mediana em meses)	Ivosidenibe: 10,8 (IC 95%: 7,7 a 17,6)	Ivosidenibe: 10,3 (IC 95%: 7,8 a 12,4)	Ivosidenibe: 15,9

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

Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (50)	Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021 (51)	Niger, 2025 (52)
	Placebo - avaliada pelo RPSFT: 6,0 (IC 95%: 3,6 a 6,3) HR: análise pelo RPSFT: 0,46 (IC 95%: 0,28 a 0,75); p-valor: 0,0008	Placebo - avaliada pelo RPSFT: 5,1 (IC 95%: 3,8 a 7,6) HR: 0,49 (IC 95%: 0,34 a 0,70); p-valor<0,001	FOLFOX: 9,0 HR: 0,47 (IC 95%: 0,23 a 0,96); p-valor= 0,0405
Taxa de resposta objetiva (%)	Ivosidenibe: 2% /Placebo: 0% p-valor: 0,299	-	**O dado de resposta foi realizado apenas no braço do ivosidenibe.** Ivosidenibe: 13,6%
Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30 subescala de capacidade física)	**Variação a partir do *baseline* até o ciclo dois (dia um)** Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -3,4 (EP: 1,81) Placebo - média dos mínimos quadrados: -13,1 (EP: 3,04) Diferença entre os grupos: 9,8 (IC 95%: 2,8 a 16,7); p-valor= 0,0059	**Ciclo 2, dia 1** Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -2,4 (EP: 1,8) Placebo - média dos mínimos quadrados: -13,3 (EP: 3,0) Diferença entre os grupos: 11,0 (IC 95%: 4,2 a 17,7); p-valor= 0,002 **Ciclo 3, dia 1** Ivosidenibe - média dos mínimos quadrados: -0,2 (EP: 1,9) Placebo - média dos mínimos quadrados: -12,6 (EP: 3,9) Diferença entre os grupos: -12,3 (IC 95%: 3,9 a 20,8); 2-sided p-valor= 0,004	-
Segurança	**Qualquer EA relacionado ao tratamento**	**EAs emergentes do tratamento graves**	**O dado de segurança foi realizado apenas no braço do ivosidenibe.**

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

Autor, data	Estudo ClarIDHy - Abou-Alfa, 2020 (50)	Estudo ClarIDHy - Zhu, 2021 (51)	Niger, 2025 (52)
	Ivosidenibe: 63%/ Placebo: 37% **<u>EA grave</u>** Ivosidenibe: 30% / Placebo: 22% **<u>Óbitos</u>** Ivosidenibe: 12% / Placebo: 17%	Ivosidenibe: 34% / Placebo: 24% **<u>EAs emergente do tratamento mais comum antes do *crossover* - náusea</u>** Ivosidenibe: 42% / Placebo: 29%	EAs ≥ 3 Ivosidenibe: 8,7%
Limitação	A diferença na SG entre ivosidenibe e placebo não foi estatisticamente significativa, possivelmente devido ao crossover; Melhora significativa na SG apenas após ajuste dos dados (RPSFT). Coleta limitada de dados sobre qualidade de vida, dificultando avaliação completa.	A estimativa do efeito do tratamento na análise primária de SG pode ter sido influenciada pelo crossover; Análises de QOL foram limitadas por pequenos tamanhos de amostra nas fases iniciais do estudo, devido à progressão rápida da doença e retirada dos pacientes.	Estudo observacional retrospectivo, no qual o comparador é uma coorte histórica de pacientes.

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

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

Estudo *ClarIDHy*

Abou-Alfa, 2020 – análise primária

Abou-Alfa *et al.*, 2020 (50), conduziram um ECR de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, com objetivo de avaliar eficácia e segurança de ivosidenibe em pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados. Os pacientes foram recrutados em 49 hospitais distribuídos em seis países (França, Itália, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos).

Foram incluídos pacientes adultos (18 anos ou mais) com histologia confirmada para CCA avançado com mutação *IDH1*. Além disso, foram incluídos pacientes que realizaram tratamentos anteriores para doença avançada (metastática ou irressecável), apresentando progressão, sendo um tratamento a quimioterapia baseada em gencitabina e/ou quimioterapia baseada em fluorouracil e que não foram submetidos a terapia para inibição da mutação na *IDH*. Adicionalmente, possuir expectativa de vida de pelo menos três meses; *status* de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de zero ou um (53), lesão mensurável pelo critério *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST) versão 1.1 (54) e adequadas funções renais, hepáticas e hematológicas.

Os critérios de exclusão foram pacientes que receberam terapia antineoplásica sistêmica ou produto investigacional em menos de duas semanas do dia um do início do ECR (no caso de imunoterapia quatro semanas antes), que receberam radioterapia para tratamento de metástases menos que duas semanas antes do dia um do início do ECR, ou realizaram irradiação hepática, quimioembolização e ablação por radiofrequência em intervalo inferior a quatro semanas antes do dia um do início do ECR. Também foram excluídos pacientes que apresentavam algumas comorbidades: doença cerebrovascular ativa até seis meses antes do início do tratamento, infarto agudo do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral, infecção por hepatite B ou C ativa, resultado positivo para anticorpo contra HIV, ou doença relacionada a AIDS.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receberem ivosidenibe 500 mg ou placebo, ambos por via oral em ciclo contínuo de 28 dias (com variação de 2 dias), iniciando no ciclo um. O *crossover* foi permitido apenas do grupo placebo para o grupo intervenção após progressão radiológica, segundo avaliação do investigador. Isso permitiu que o grupo placebo (sem tratamento) também recebesse ivosidenibe após constatado a progressão radiológica.

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

O desfecho primário foi a SLP avaliada pelo comitê central independente de radiologia (IRC). Os desfechos secundários foram: SG, taxa de resposta objetiva, duração de resposta e tempo para resposta (avaliada pelo investigador e pelo IRC), SLP (avaliada pelo investigador), qualidade de vida através dos formulários *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) e *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life cholangiocarcinoma and gallbladder cancer module* (EORTC QLQ-BIL21) (variação a partir do *baseline*) e *Patient Global Impression change* (PGI-C) adaptado para três domínios de saúde (perda de apetite, dor e funcionalidade física) e *5-level EuroQol 5-Dimension* (EQ-5D-5L) para modelo econômico de saúde (os dados EQ-5D-5L serão reportados posteriormente); e segurança.

Foram incluídos 185 pacientes, dos quais 124 pacientes no grupo ivosidenibe e 61 pacientes no placebo. As características do *baseline* foram similares entre os grupos. Ainda, 92% dos pacientes apresentavam doença metastática e 94% haviam recebido uma terapia prévia à base de platina. Cerca de 50% dos pacientes estavam recebendo o tratamento em segunda linha e os outros 50% estava recebendo tratamento em terceira linha, em ambos os grupos. A mediana do tempo de seguimento para avaliação do desfecho primário foi de 6,9 meses (amplitude interquartil [IQR]: 2,8 a 10,9).

A mediana de SLP foi maior no grupo tratado com ivosidenibe, alcançando 2,7 meses (IC 95%: 1,6 a 4,2), em comparação aos 1,4 meses (IC 95%: 1,4 a 1,6) no grupo placebo. Isso representa uma redução de 63% no risco de progressão da doença ou morte no grupo ivosidenibe (*hazard ratio* [HR]: 0,37 [IC 95%: 0,25 a 0,54]; p<0,0001). Além disso, as taxas de SLP em 6 meses e 12 meses foram de 32% (IC 95%: 23 a 42) e 22% (IC 95%: 13 a 32), respectivamente, enquanto nenhum paciente no grupo placebo permaneceu livre de progressão por mais de seis meses. A SLP pela revisão do investigador foi semelhante à observada pelo comitê independente.

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

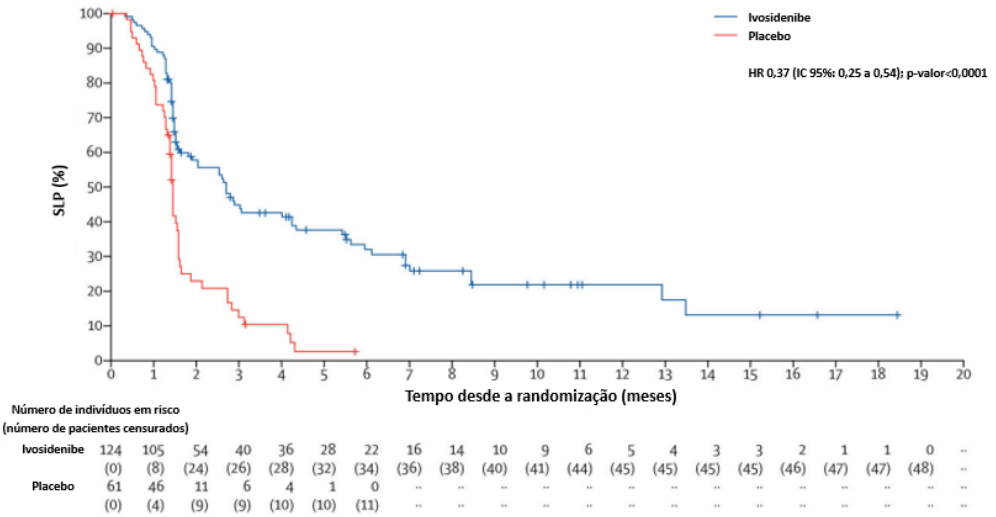


Figura 5. SLP avaliada pelo IRC antes do *crossover* na população com intenção de tratar.

Fonte: Adaptado de Abou-Alfa, 2020. (50) A curva de Kaplan-Meier da SLP entre os pacientes que foram tratados com ivosidenibe comparado com os que receberam placebo. *Scans* após progressão de doença local analisadas pelo investigador não foram encaminhadas para o IRC: comitê central independente de radiologia para avaliação e foram excluídas dessa análise. Informações censuradas são demonstradas no gráfico como *cross marks.* HR: *hazard ratio*; IRC: comitê central independente de radiologia; SLP: sobrevida livre de progressão.

Em relação à SG[4], a mediana na população por intenção de tratar foi de 10,3 meses (IC 95%: 7,8 a 12,4) para o grupo ivosidenibe, comparado a 7,5 meses (IC 95%: 4,8 a 11,1) no grupo placebo (HR: 0,79 [IC 95%: 0,56 a 1,12]; p=0,09). Após ajuste pelo método tempo de falha estrutural com preservação de classificação (RPSFT), a SG do grupo placebo foi recalculada para 5,1 meses (IC 95%: 3,8 a 7,6), mostrando uma redução de 51% no risco de morte no grupo ivosidenibe (HR: 0,49 [IC 95%: 0,30 a 0,66]; p<0,001). Isso sugere que a ausência de significância estatística na análise não ajustada foi causada pelo efeito do crossover, que ocorreu em 57%[4] dos pacientes do grupo placebo. Antes da análise pré planejada para ajuste do efeito do *crossover*, a mediana de SG (na população em intenção de tratar) foi de 10,8 meses (IC 95%: 7,7 a 17,6) para o grupo ivosidenibe quando comparado com 9,7 meses (IC 95%: 4,8 a 12,1) no placebo. O risco de morte no grupo ivosidenibe foi 31% menor que no grupo comparador, mas sem diferença significativa entre os grupos (HR: 0,69 [IC 95%: 0,44 a 1,10]; p-valor= 0,060). Esse dado foi baseado em 29 óbitos no grupo placebo e 49 no grupo ivosidenibe, totalizando 78 óbitos e 35 pacientes que realizaram *crossover* no grupo placebo (Figura 6). A taxa de SG em seis

[4] O dado de SG do ClarIDHy, bem como crossover, foi posteriormente atualizado, de forma final, no artigo do Zhu *et al.*, 2021.

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

meses foi de 67% (IC 95%: 56 a 75) e de 59% (IC 95%: 44 a 71), no grupo ivosidenibe e placebo, respectivamente. A taxa de SG em 12 meses foi de 48% (IC 95%: 36 a 59) e de 38% (IC 95%: 22 a 54), no grupo ivosidenibe e placebo, respectivamente.

A análise pré planejada da mediana de SG ajustada pelo tempo de falha estrutural com preservação de classificação (RPSFT - método para ajustar a análise de sobrevida do grupo placebo após *crossover*) (55) foi de 6 meses (IC 95%: 3,6 a 6,3) para o grupo placebo, o que levou a um risco de óbito significativamente menor dentre os pacientes tratados com ivosidenibe que aqueles tratados com placebo (SG mediana: 10,8 meses versus 6 meses, do grupo ivosidenibe e placebo, respectivamente; HR: 0,46 [IC 95%: 0,28 a 0,75]; p-valor=0,0008) (Figura 6). Essa análise indicou que, após ajuste para o *crossover*, o uso de ivosidenibe foi significativamente superior ao placebo para SG após ajustes estatísticos, indicando que a ausência de significância estatística na análise inicial de SG pode ter sofrido impacto do *crossover*.

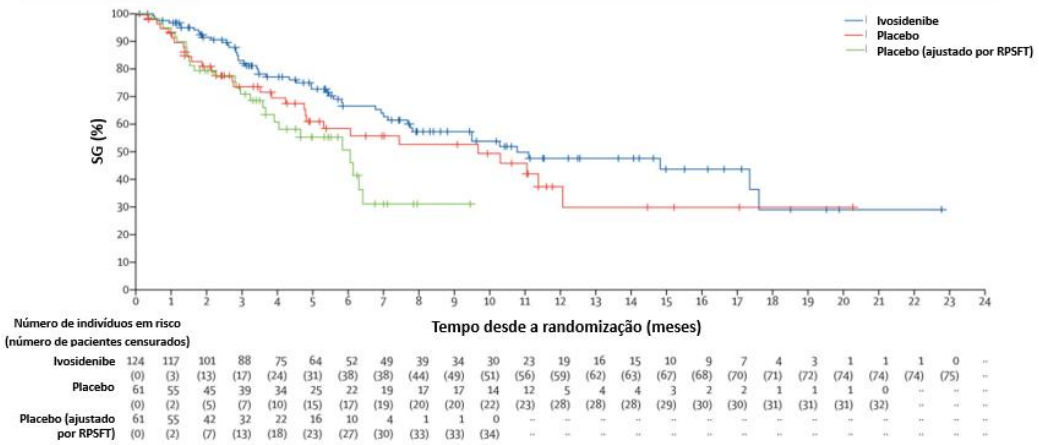


Figura 6. SG na população intenção de tratar.

Fonte: Adaptado de Abou-Alfa, 2020. (50) Observações censuradas são indicadas pelas *cross marks.* RPSFT: tempo de falha estrutural com preservação de classificação; SG: sobrevida global.

A taxa de resposta objetiva (avaliada pelo IRC) foi de 2% no grupo ivosidenibe e de 0% no grupo placebo. As proporções de doença estável foram de 51% e 28% nos grupos ivosidenibe e placebo, respectivamente (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Além disso, a taxa de controle da doença de 53% para ivosidenibe e 28% para placebo.

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

Tabela 8. Resumo das melhores respostas gerais avaliados pelo IRC antes do *crossover* (população em intenção de tratar).

	Ivosidenibe (n=124)	Placebo (n=61)
Respostas		
Melhores respostas globais confirmadas, n (%)		
Resposta parcial	3 (2)	0
Doença estável	63 (51)	17 (28)
Progressão de doença	41 (33)	35 (57)
Desconhecida	2 (2)	0
Não avaliada	1 (1)	1 (2)
Taxa de resposta objetiva confirmada (resposta completa ou resposta parcial), n (%)	3 (2)	0
IC 95% de taxa de resposta*	(0,5 a 6,9)	(0,0 a 5,9)
***Odds ratio* (IC 95%)†**	Não avaliável (0,29 a não avaliável)	-
p-valor‡	0,299	-
Resposta parcial confirmada + não confirmada, n (%)	6 (5)	0

Fonte: Abou, 2020. (50) *IC 95% foi calculado usando o método binomial. †*Odds ratio* foi calculada utilizando o placebo como controle (denominador). ‡p-valor foi calculado usando o teste exato de Fisher. IC: intervalo de confiança; IRC: comitê central independente de radiologia.

A mediana da duração de tratamento foi de 2,6 meses (IQR: 1,4 a 6,0) no grupo ivosidenibe e de 1,6 meses (1,1 a 2,7) no placebo. O evento adverso (EA) emergente do tratamento de grau ≥3 mais frequente em ambos os tratamentos foi ascite (7% em cada).

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** resume os EAs relacionados ao tratamento mais frequentes. A proporção de pacientes com qualquer EA relacionado ao tratamento foi de 63% no grupo ivosidenibe e de 37% no placebo. EAs graves relacionados ao tratamento foram reportados em 30% dos pacientes (n= 36) que receberam ivosidenibe, e em apenas 2% (n= 3) tiveram relação com o tratamento (hiperbilirrubinemia, icterícia colestática, eletrocardiograma QT prolongado e derrame pleural, sendo hiperbilirrubinemia e icterícia

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

colestática observada no mesmo paciente). EAs graves foram reportados em 22% dos pacientes (n= 13) no grupo placebo.

Tabela 9. EAs relacionados ao tratamento reportado em ≥5% (todos os graus) ou ≥1% (grau≥3) de pacientes que receberam pelo menos uma dose de ivosidenibe.

EA relacionado ao tratamento, n (%)	Ivosidenibe (n=121)	Total ivosidenibe (n=156*)	Placebo (n=59)
Qualquer EA relacionado ao tratamento	76 (63)	92 (59)	22 (37)
Qualquer EA grave relacionado ao tratamento	3 (2)	3 (2)	0
EAs relacionados ao tratamento mais comuns (≥5% do total de pacientes do grupo ivosidenibe)			
Diarreia	25 (21)	31 (20)	5 (8)
Náusea	25 (21)	29 (19)	9 (15)
Fadiga	19 (16)	21 (13)	4 (7)
Vômito	11 (9)	12 (8)	7 (12)
Cefaleia	9 (7)	9 (6)	1 (2)
Diminuição do apetite	8 (7)	8 (5)	4 (7)
Grau ≥3 (≥1% do total de pacientes do grupo ivosidenibe)			
Qualquer grau ≥3 (EA Relacionado ao tratamento)	7 (6)	10 (6)	0
EA Relacionado ao tratamento mais comum grau ≥3			
Anemia	1 (1)	2 (1)	0
Fadiga	2 (2)	2 (1)	0
Hipofosfatemia	2 (2)	2 (1)	0

Fonte: Abou, 2020. (50) *Todos os pacientes que receberam ivosidenibe, incluindo 35 pacientes do grupo placebo que foram para o grupo ivosidenibe (*crossover*) após progressão de doença observada por radiografia. EA: evento adverso.

Quatro pacientes do grupo ivosidenibe apresentaram EAs que levaram ao óbito. Entretanto, segundo o investigador nenhum deles foi relacionado ao tratamento. Além disso,

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

dez pacientes evoluíram a óbito devido a progressão de doença. Nenhum EA emergente do tratamento levou a óbito no grupo placebo. Entretanto, foram reportados dez óbitos por progressão da doença nesse grupo.

No *baseline,* 91% dos pacientes do grupo ivosidenibe (n= 113/124) e 85% dos pacientes (n= 52/61) do grupo placebo responderam ao questionário EORTC QLQ-30 e 86% dos pacientes (n= 107/124) do grupo ivosidenibe e 84% dos pacientes (n= 51/61) do grupo placebo completaram o questionário QLQ-BIL21. A diminuição a partir do *baseline* até o ciclo dois (dia um) na subescala de capacidade física mensurada pelo EORTC QLQ-30 (onde maiores pontuações indicam melhor funcionamento) foi significativamente menor nos pacientes do grupo ivosidenibe (n= 62; média dos mínimos quadrados: -3,4 [erro padrão {EP}: 1,81]) quando comparado com pacientes no grupo placebo (n= 20; média dos mínimos quadrados: -13,1 [EP: 3,04]; diferença entre os grupos de 9,8 [IC 95%: 2,8 a 16,7]); p-valor= 0,0059). O declínio foi clinicamente importante somente no grupo placebo.

Conclui-se que, a terapia com ivosidenibe melhorou significativamente a SLP e a SG, após ajustes para o crossover, com um perfil de segurança favorável, em pacientes com CCA avançado com mutação IDH1 que haviam progredido após a quimioterapia padrão. Este estudo demonstra a viabilidade e o benefício clínico de focar um subgrupo molecularmente definido de CCA e justifica o perfil de mutações tumorais como um novo padrão de cuidado para essa doença heterogênea.

Zhu, 2021 – análise final de SG

Zhu *et al.*, 2021 (51), publicaram a análise final do *ClarIDHy trial* (50) com data de corte da análise em 31 de maio de 2020.

Assim, foram incluídos na análise 126 pacientes no grupo ivosidenibe e 61 no grupo placebo. Na data de corte, 70% (n=43) dos pacientes do grupo placebo haviam realizado *crossover* para o grupo ivosidenibe.

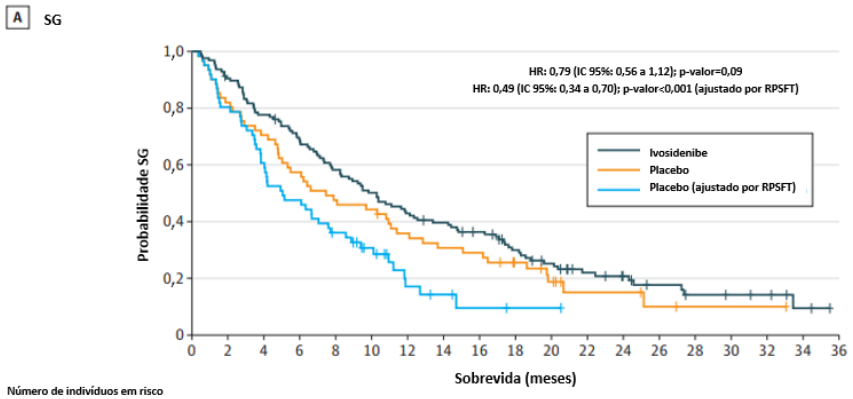
Em relação à SG, a mediana na população por intenção de tratar foi de 10,3 meses (IC 95%: 7,8 a 12,4) para o grupo ivosidenibe, comparado a 7,5 meses (IC 95%: 4,8 a 11,1) no grupo placebo (HR: 0,79 [IC 95%: 0,56 a 1,12]; p=0,09). Após ajuste pré planejado pelo método RPSFT, a SG do grupo placebo foi recalculada para 5,1 meses (IC 95%: 3,8 a 7,6), mostrando uma redução de 51% no risco de morte no grupo ivosidenibe (HR: 0,49 [IC 95%: 0,30 a 0,66]; p<0,001).

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

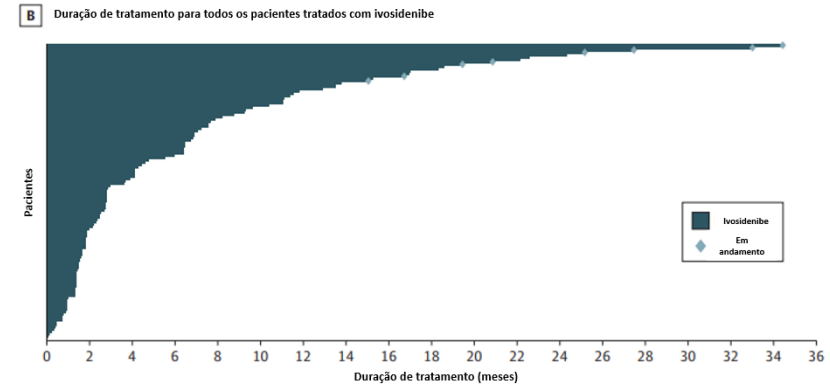
Isso sugere que a ausência de significância estatística na análise não ajustada foi causada pelo efeito do crossover, que ocorreu em 70% dos pacientes do grupo placebo.

A taxa de SG em 12 meses foi de 43% (IC 95%: 34 a 51) e de 36% (IC 95%: 24 a 48), no grupo ivosidenibe e placebo, respectivamente (Figura 7A). Vale destacar que a taxa final observada de crossover de pacientes do grupo placebo para o grupo ivosidenibe foi de 70%.

A mediana da duração de tratamento foi de 2,8 meses (IQR: 0,1 a 34,4) no grupo ivosidenibe e de 1,6 meses (IQR: 0 a 6,9) no placebo (Figura 7B). A mediana da duração de tratamento com ivosidenibe após o *crossover* foi de 2,7 meses (IQR: 0,3 a 29,8 meses) (Figura 7C). A média de tratamento foi de 6,5 meses. (Figura 7C). Observou-se que 15% dos pacientes (n= 25/166), incluindo seis pacientes do *crossover* (advindos do placebo), permaneceram no grupo ivosidenibe por pelo menos um ano.



Grupo de tratamento	Eventos/pacientes, número	SG, mediana (IC 95%), meses
Ivosidenibe	100/126	10,3 (7,8-12,4)
Placebo	50/61	7,5 (4,8-11,1)
Placebo (ajustado por RPSFT)	49/61	5,1 (3,8-7,6)



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

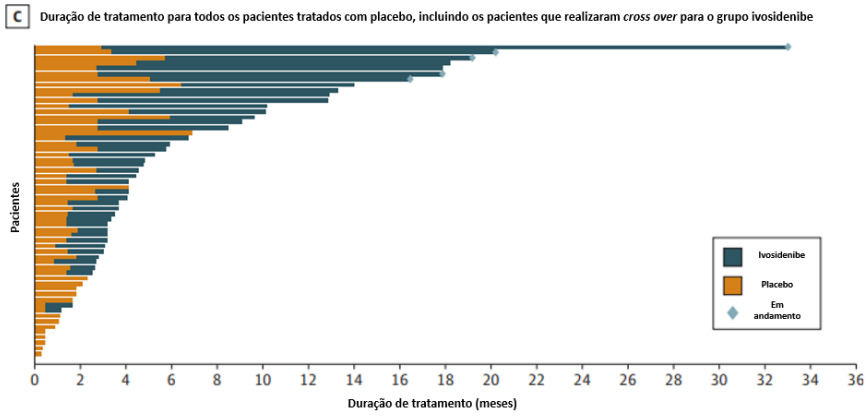


Figura 7. SG e duração de tratamento na população intenção de tratar.

Fonte: Adaptado de Zhu, 2021. (51) (A) SG na população intenção de tratar (B) Duração mediana de tratamento com ivosidenibe (n= 123 pacientes), 2,8 meses (IQR: 0,1 a 34,4 meses) (C) Todos os pacientes tratados com placebo são mostrados em laranja (n= 59 pacientes); os pacientes que realizaram *crossover* para o ivosidenibe são mostrados em azul escuro (n= 43 pacientes). Mediana da duração de tratamento com o placebo foi de 1,6 meses (IQR: 0 a 6,9 meses); a mediana da duração de tratamento com ivosidenibe foi de 2,7 meses (IQR: 0,3 a 29,8 meses). A censura é indicada pelo *crosses.* [a]Pacientes sem documentação de óbito na data de corte foram censurados na última data de acompanhamento, se vivos ou na data de corte. HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IQR: amplitude interquartil; SG: sobrevida global; RPSFT: tempo de falha estrutural com preservação de classificação.

O EA emergente do tratamento mais comum antes do *crossover* foi náusea em ambos os grupos (42% dos pacientes que receberam ivosidenibe e 29% dos pacientes que receberam placebo). O EA emergente do tratamento de grau ≥3 mais frequente em ambos os grupos foi ascite (9% dos pacientes receberam ivosidenibe e 7% dos pacientes que receberam placebo). Outros EAs emergentes do tratamento de grau ≥3 frequentes (com frequência maior ou igual a 5%) com o uso de ivosidenibe ou placebo foram anemia (7% dos pacientes receberam ivosidenibe e 0% dos pacientes que receberam placebo) e aumento do nível da bilirrubina sérica (6% dos pacientes que receberam ivosidenibe e 2% dos pacientes que receberam placebo) e hiponatremia (6% dos pacientes que receberam ivosidenibe e 10% dos pacientes que receberam placebo).

Ainda, 5% dos pacientes (n= 6) do grupo ivosidenibe apresentaram EA emergente do tratamento que levou ao óbito, nenhum deles foi relacionado ao tratamento, sendo todos considerados relacionados doenças subjacentes ou comorbidades.

EAs emergentes do tratamento graves foram reportados em 34% dos pacientes (n= 42) que receberam ivosidenibe, e 2% destes (n=3) foram considerados associados ao tratamento (hiperbilirrubinemia grau 4, icterícia colestática grau 3, prolongamento do intervalo QT grau 2 e

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

efusão pleural grau 3; hiperbilirrubinemia e icterícia colestática foi observada no mesmo paciente).

O uso de ivosidenibe levou a maior preservação da capacidade física, avaliada pelo EORTC QLQ-C30 quando comparado ao placebo, nas avaliações do ciclo dois (dia um) e do ciclo três (dia um). A variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* até o ciclo dois (dia um) foi de -2,4 (EP: 1,8) para o grupo ivosidenibe e de -13,3 (EP: 3,0) para o placebo, com diferença nas médias dos mínimos quadrados de 11,0 (IC 95%: 4,2 a 17,7; p-valor= 0,02). O declínio foi clinicamente importante somente no grupo placebo. A variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* até o ciclo três (dia um) foi de -0,2 (EP: 1,9) para o grupo ivosidenibe e -12,6 (EP: 3,9) para o placebo, com a diferença nas médias dos mínimos quadrados de 12,3 (IC 95%: 3,9 a 20,8; p-valor= 0,004).

O grupo ivosidenibe apresentou resultado favorável na subescala da dor mensurada pelo QLQ-C30 (altas pontuações representam piores sintomas) no ciclo dois (dia um) (a diferença entre as médias dos mínimos quadrados do ivosidenibe comparado com o placebo foi de -10,4 [IC 95%: -20,2 a -0,5]; p-valor= 0,04).

Os autores concluíram que o ivosidenibe apresenta um perfil de SG favorável e segurança clínica robusta no tratamento de pacientes com CCA avançado com mutação *IDH1* após progressão a gencitabina. Após o ajuste para crossover, observou-se uma redução significativa de 51% no risco de mortalidade. Adicionalmente, o ivosidenibe demonstrou benefício clínico ao preservar ou elevar os índices de qualidade de vida em comparação ao placebo, um diferencial relevante, visto que os estudos de quimioterapia convencional frequentemente não avaliaram esse desfecho.

Estudo *ClarIDHy* - Contextualização sobre o crossover

O *crossover* em estudos clínicos é um mecanismo essencial para garantir a ética na pesquisa e o acesso equitativo ao tratamento para pacientes que inicialmente foram alocados em um grupo placebo. Esse método permite que, após a progressão da doença ou ao atingirem um critério predefinido, os pacientes no grupo placebo sejam transferidos para o grupo ativo de tratamento (56,57).

A implementação do *crossover* em ensaios clínicos é baseada em princípios éticos fundamentais, garantindo a maximização dos benefícios e a minimização de danos

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

desnecessários para os participantes do estudo. Em doenças graves ou raras, negar uma terapia eficaz por um período prolongado pode comprometer significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, tornando o *crossover* uma solução ética necessária e amplamente utilizada permitindo que o grupo de pacientes randomizados para o grupo placebo também possam receber o benefício que a terapia ativa proporciona (58).

A Declaração de Helsinki, referência internacional em pesquisa clínica, reforça que os pacientes envolvidos em estudos devem ter acesso aos melhores tratamentos disponíveis (59). O *crossover* é um meio eficaz de garantir esse direito, permitindo que todos os participantes tenham a oportunidade de receber a intervenção experimental caso se mostre promissora.

Do ponto de vista metodológico, a aplicação do *crossover* pode influenciar a análise, por permitir que o benefício clínico do medicamento seja também observado no grupo placebo, podendo interferir no resultado da SG. Contudo, existem métodos estatísticos robustos e comprovados para corrigir esse impacto, como RPSFT, que ajusta os dados de sobrevida para estimar o efeito real do tratamento sem a influência do *crossover* (60–62). Para mitigar o viés introduzido pelo crossover no grupo placebo é aplicada, de forma pré planejada, a metodologia RPSFT para ajuste da curva do placebo. Um exemplo de uma tecnologia que foi incorporada no Rol e utilizou um estudo com *crossover* foi o olaparibe para o tratamento de pacientes com carcinoma de ovário (UAT 32), que recebeu parecer preliminar favorável e posterior incorporação, sem registro de questionamentos específicos sobre o uso dessa metodologia de ajuste (63).

O ensaio clínico de fase III ClarIDHy (50,51) utilizado como base de evidência clínica para o atual pedido de incorporação, investigou o uso de ivosidenibe em pacientes com CCA avançado com mutação *IDH1* e adotou um desenho de *crossover* para beneficiar os participantes. Nesse estudo, após a progressão da doença, os pacientes inicialmente alocados no grupo placebo tiveram a oportunidade de migrar para o grupo que recebia ivosidenibe. Além de atender às considerações éticas, o *crossover* e o ajuste estatístico foram incluídos no desenho do estudo com base no *feedback* e solicitação de associações de pacientes e especialistas clínicos. (50,51)

Como a análise foi conduzida na população por intenção de tratar, os pacientes inicialmente randomizados para o grupo placebo que realizaram *crossover* para ivosidenibe após a progressão da doença foram contabilizados no grupo placebo. Esse fator resultou em um viés

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

da amostra, pois 70% dos participantes do grupo placebo migraram para o tratamento ativo, assegurando uma oportunidade de se beneficiarem do medicamento durante o ensaio clínico, o que ocasionou um aumento artificial na sobrevida observada para o grupo placebo sem o devido ajuste. Isto indica uma necessidade não atendida muito elevada, pois os médicos estavam inclinados a oferecer um medicamento experimental em vez das terapias sistémicas disponíveis na época.

Visando a correção da interferência do grupo placebo, foi utilizado o método RPSFT para corrigir o impacto metodológico citado anteriormente. Este método é baseado na suposição de tratamento comum, ou seja, o efeito do tratamento é considerado o mesmo para todos os indivíduos, independentemente de quando o tratamento é recebido. Para estimar esse parâmetro, um processo iterativo é utilizado para ajustar os tempos de falha observados, refletindo o tempo que os pacientes teriam vivido se não tivessem cruzado de tratamento. Uma vez estimado o parâmetro, os tempos de falha ajustados são usados para realizar a análise de sobrevida. Métodos padrão, como o modelo de Cox ou curvas de Kaplan-Meier, podem ser aplicados aos tempos ajustados para estimar o efeito do tratamento experimental. No estudo ClarIDHy, o RPSFT reconstruiu o tempo de sobrevida dos pacientes do grupo placebo como se estes pacientes nunca tivessem realizado o *crossover* para o ivosidenibe. No que se refere a magnitude do efeito da SG, portanto deve-se considerar a diferença entre o placebo ajustado e o ivosidenibe, que é de 5,2 meses. O ivosidenibe apresentou uma mediana de SG de 10,3 meses, enquanto o placebo ajustado apresentou uma mediana de 5,1 meses (HR: 0,49; IC 95%: 0,34-0,70; $p < 0,001$). (50,51)

Portanto, ressalta-se que o não reconhecimento técnico do *crossover* resulta em interpretações equivocadas, imprecisas, e tecnicamente incorretas sobre a real eficácia da intervenção, penalizando tratamentos inovadores, sobretudo em doenças raras, sob risco de restringir sistematicamente no Brasil o acesso dos pacientes a opções terapêuticas benéficas em condições desprovidas de alternativa terapêutica com indicação aprovada e benefícios comprovados, já utilizadas e recomendadas em diretrizes clínicas internacionais, e pelas principais agências internacionais de ATS, como é o caso de ivosidenibe.

Em conclusão, é importante destacar que houve um equívoco na análise crítica realizada pelos pareceristas previamente para essa tecnologia ao comparar a mediana da SG do ivosidenibe (10,3 meses) com a mediana não ajustada do grupo placebo (7,5 meses). A comparação correta deve ser feita utilizando a mediana da SG ajustada pelo método RPSFT para o grupo placebo, que é de 5,1 meses. O método RPSFT, como explicado anteriormente, é

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

projetado e de uso comprovado e validado estatisticamente, para corrigir a interferência do benefício clínico do uso do medicamento no grupo placebo que realizou o *crossover* no grupo placebo, proporcionando uma avaliação mais precisa e justa da eficácia do ivosidenibe. Portanto, a comparação entre a mediana da SG do ivosidenibe e a mediana ajustada do placebo demonstra de maneira clara e correta o benefício clínico do tratamento, refletindo a verdadeira eficácia do tratamento ativo no contexto do estudo.

COMPARAÇÃO COM PRÁTICA CLÍNICA – ESTUDO DE MUNDO REAL

Estudo Niger, 2025

Niger *et al.*, 2025 (52), conduziram um estudo observacional retrospectivo multicêntrico, com objetivo de avaliar efetividade e segurança de ivosidenibe em pacientes adultos com CCA avançado, com mutação no gene *IDH1* que foram previamente tratados. Foram incluídas 11 instituições na Itália, Espanha e Alemanha de maio/2021 a setembro/2024.

Foram incluídos pacientes com histologia confirmada para CCA avançado com mutação *IDH1* tratados com ivosidenibe a partir da segunda linha de tratamento. A mutação *IDH* foi confirmada por NGS. Como análise exploratória pré-planejada, foi avaliado o impacto das alterações moleculares encontradas no NGS nos desfechos de sobrevida e a comparação da efetividade do ivosidenibe com o FOLFOX/CAPOX em uma coorte histórica. (64) A coorte histórica incluiu 125 pacientes com CCA com mutação *IDH1*, tratados entre janeiro de 2013 e março de 2021 em seis centros italianos e um centro espanhol. Os critérios de inclusão foram: doença ressecável, localmente avançada ou metastática, e todos os casos tiveram confirmação histológica de CCA, com mutação *IDH1* identificada por NGS.

Entre os 125 pacientes analisados, 41 receberam tratamento de segunda linha com CAPOX ou FOLFOX após progressão à terapia de primeira linha; esse subgrupo foi avaliado como a coorte controle para comparação com os pacientes tratados com ivosidenibe.

O desfecho primário foi a SLP. Os desfechos secundários foram: SG, taxa de resposta global, taxa de controle da doença e segurança.

Foram incluídos 46 pacientes que receberam pelo menos uma dose de ivosidenibe. Os pacientes receberam em primeira linha: 71,7% (cisplatina + gencitabina), 17,4% (cisplatina +

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

gencitabina + durvalumabe) e 10,9% (outras). No geral, 43,5% receberam ivosidenibe como segunda linha, 34,8% em terceira linha, 15,2% em quarta linha e 6,5% além da quarta linha. Para a análise exploratória, foram incluídos 41 pacientes no grupo ivosidenibe (dos 46 pacientes que receberam ivosidenibe, 43,5% receberam ivosidenibe em segunda linha, esses que foram incluídos na análise) e 20 pacientes no grupo controle histórico, que receberam FOLFOX ou CAPOX em segunda linha. O ivosidenibe foi administrado na dose padrão diária de 500 mg em ciclo contínuo de 28 dias. As características do *baseline* foram similares entre os grupos.

Os desfechos de sobrevida somente para o grupo ivosidenibe (n= 46) serão descritos a seguir. A SLP mediana para o grupo ivosidenibe foi de 3,7 meses (IC 95%: 2,2 a 36,5) e a SG mediana foi de 11,5 meses (IC 95%: 9,5 a 36,5) em todas as linhas de tratamento (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Em termos de resposta avaliada pelo investigador, a taxa de controle de doença foi de 50,0%, com 13,6% dos pacientes atingindo resposta parcial. Destaca-se que, 15,2% (n=7) dos pacientes que receberam ivosidenibe foram respondedores à longo prazo com ≥1 anos de tratamento, dentre eles, 71,4% (n= 5) tiveram resposta parcial e 28,6% (n=2) tiveram doença estável como melhor resposta.

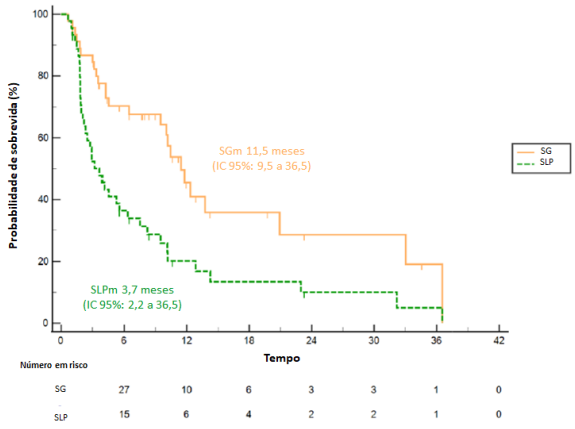


Figura 8. SLP e SG a partir do início do tratamento com ivosidenibe independente da linha de tratamento.

Fonte: Adaptado de Niger, 2025. (52) SLP: sobrevida livre de progressão; SLPm: mediana da sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SGm: mediana da sobrevida global.

Com relação a resposta avaliada pelo investigador, 44 pacientes foram avaliados e foi observada uma taxa de controle de doença de 50,0% com 13,6% dos pacientes alcançando resposta parcial, com melhor taxa de reposta.

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

O uso do ivosidenibe apresentou um bom perfil de segurança, com somente 8,7% dos pacientes apresentando EAs grau 3 e 4, e 69,9% dos pacientes apresentaram EAs. Os EAs mais comuns foram náusea (35,0%), astenia (17,4%) e diminuição do apetite (15,2%). Não foi observado nenhum óbito relacionado ao tratamento (Tabela 11).

Tabela 10. Análise dos dados de segurança na população geral.

	EAs todos os graus (%)	EAs grau ≥ 2 (%)
Pneumonia	2,2	2,2
Trombocitopenia	6,5	2,1
Toxicidade de pele	6,5	2,2
Prolongamento do intervalo de QT	6,5	0,0
Ascite	6,5	0,0
Anemia	8,7	2,2
Redução do apetite	15,2	0,0
Astenia	17,4	0,0
Náusea	35,0	0,0

Fonte: Niger, 2025. (52) EA: evento adverso.

Dos 46 pacientes incluídos na análise anterior, 20 receberam Ivosidenibe na 2L de tratamento e foram incluídos na análise pré planejada. Dentre os 125 pacientes analisados na coorte histórica, 41 receberam CAPOX/FOLFOX em segunda de tratamento e foram incluídos. No que se refere a análise exploratória pré planejada, as características do *baseline* foram similares entre os grupos. A SLP mediana foi 4,1 meses em comparação com 2,8 meses, em pacientes que receberam ivosidenibe e FOLFOX/CAPOX, respectivamente. O uso do ivosidenibe foi capaz de reduzir em 53% o risco de progressão ou morte em comparação com FOLFOX/CAPOX (HR: 0,47 [IC 95%: 0,26 a 0,84]; p-valor=0,01) (Figura 9A). A mediana de SG para o grupo ivosidenibe não foi alcançada e para o grupo FOLFOX/CAPOX foi de 9,1 meses (HR: 0,46 [IC 95%: 0,22 a 0,96]; p-valor=0,04) (Figura 9B).

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

O ajuste de ponderação pela probabilidade inversa do tratamento, em inglês *Inverse probability of treatment weighting* (IPTW)[5] foi previamente definido no escopo do estudo, essa técnica auxilia na redução do viés de confusão. Sendo assim, o resultado obtido após o ajuste foi 6,9 meses versus 2,1 meses de SLP mediana nos grupos ivosidenibe e FOLFOX/CAPOX, respectivamente; o grupo do ivosidenibe reduziu o risco de progressão ou morte em 64% em comparação com o grupo FOLFOX/CAPOX (HR: 0,36 [IC 95%: 0,20 a 0,64]; p-valor=0,0005) (Figura 9C). O resultado da mediana de SG foi de 15,9 meses para o grupo ivosidenibe e 9,0 meses para o grupo FOLFOX/CAPOX, com redução de 53% no risco de morte (HR: 0,47 [IC 95%: 0,23 a 0,96]; p-valor=0,04) (Figura 9D).

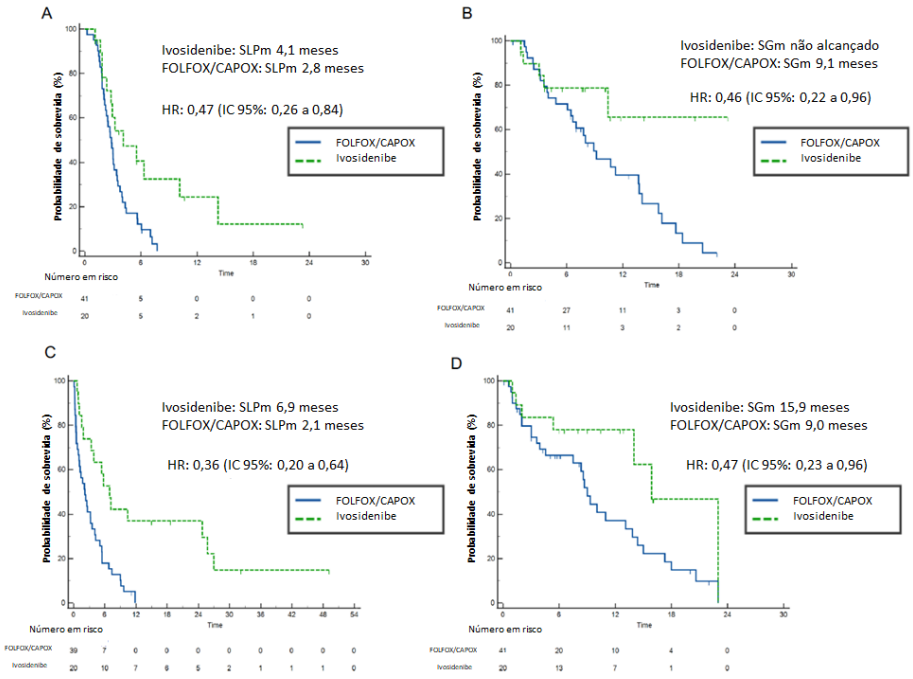


Figura 9. Comparação dos desfechos segunda linha entre pacientes tratados com ivosidenibe e foram tratados com FOLFOX/CAPOX na coorte histórica.

Fonte: Adaptado de Niger, 2025. (52) IPTW: *inverse probability of treatment weighting*; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPm: mediana da sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SGm: mediana da sobrevida global. (A) Análise univariada da SLP. (B) Análise univariada da SG. (C) Análise ajustada por IPTW da SLP. (D) Análise ajustada por IPTW da SG.

[5] O escore de propensão *(propensity score*) foi calculado. Todas as variáveis clínicas e tumorais disponíveis no *baseline* foram utilizadas no cálculo do *propensity score*, a fim de evitar possíveis desequilíbrios de outros parâmetros não correlacionados com a probabilidade de receber ivosidenibe, mas com efeito desconhecido sobre os desfechos. O *propensity score* obtido foi então utilizado para gerar pesos estabilizados por probabilidade inversa de tratamento (*inverse probability of treatment weighting* [IPTW]), por meio de metodologia matemática apropriada. Esses pesos foram aplicados para ponderar cada característica clínica, bem como os desfechos mensurados, de cada paciente em ambos os grupos. Após a ponderação das características do *baseline*, os p-valores foram recalculados, e considerou-se que houve balanceamento adequado quando todas as variáveis apresentaram p-valor > 0,05.

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

Conclui-se que, em um dado de mundo real, a terapia com ivosidenibe foi capaz de melhorar significativamente a SLP e a SG em comparação com o FOLFOX/CAPOX, antes e após ajuste IPTW, com um perfil de segurança favorável, em pacientes com CCA avançado com mutação *IDH1* após progressão à terapia de primeira linha. Esses dados corroboram os achados clínicos do estudo ClarIDHy, destacando o benefício de concentrar-se em um subgrupo molecularmente definido de CCA e justificando o perfil de mutações tumorais como um novo padrão de cuidado para essa doença heterogênea.

3.7 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 11 e na Tabela 12. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

Primeiramente foi avaliada a qualidade da evidência do ECR ClarIDHy. O risco de viés global foi considerado como alto para todos os desfechos avaliados. O principal fator que influenciou no risco de viés foi a perda de seguimento de uma proporção importante da amostra, o que pode ter gerado viés de atrito. Com isso, a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi reduzida em um nível, resultando uma qualidade moderada em todos os desfechos. A presença de *crossover* não foi considerada como fator potencial para rebaixar a qualidade, uma vez que foi realizada uma análise específica, que considerou seu efeito para o principal desfecho impactado, a SG.

Tabela 11. Classificação da qualidade das evidências (ECR).

Desfecho	Classificação
SLP	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SG	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de resposta global	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

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

Antes de justificar os aspectos da qualidade da evidência, é fundamental destacar a relevância do *crossover* após a progressão da doença. No estudo ClarIDHy, os pacientes do grupo placebo tiveram a oportunidade de migrar para o braço ivosidenibe, conforme previsto no protocolo. Essa estratégia foi especialmente importante, pois se trata de uma população sem opções terapêuticas eficazes, permitindo que os pacientes tivessem acesso a um tratamento ativo após a progressão da doença.

Em relação à eficácia, a magnitude do efeito na SG deve ser avaliada considerando a diferença entre o ivosidenibe e o placebo ajustado, que é de 5,2 meses. O ivosidenibe apresentou uma mediana de SG de 10,3 meses, enquanto o placebo ajustado foi de 5,1 meses, seu IC é estreito e não inclui o valor 1, que representa a nulidade (HR: 0,49; IC 95%: 0,34–0,70; $p < 0,001$), reforçando a robustez dos resultados.

Para segurança, os dados presentes no relatório de análise crítica da ANS indicaram que o ivosidenibe apresentou um risco relativo de 1,47 para esse desfecho (IC 95%: 0,88–2,47). No entanto, como o intervalo de confiança inclui 1, não há evidências estatísticas de aumento dos eventos adversos graves. Portanto, a qualidade da evidência não deve ser rebaixada devido à imprecisão, permanecendo em nível moderado.

Vale esclarecer os resultados da "perda de seguimento" que refere-se a dados faltantes de pacientes durante um estudo. No estudo de Zhu *et al.*, 2021, dos 180 participantes que foram randomizados e receberam tratamento, 154 (85,5%) descontinuaram o estudo (102 no grupo ivosidenibe e 52 no grupo placebo). No entanto, é importante notar que a maioria dessas descontinuações foi devido à progressão da doença e óbito, o que é esperado devido à agressividade da doença e ao fato de se tratar de uma segunda linha de tratamento. Portanto, para considerar a verdadeira perda de seguimento, devemos focar nas saídas do estudo que não estão relacionadas à progressão da doença, evento adverso ou óbito, como "*withdrawal of consent*" (retirada do consentimento), "*withdrawal by participant*" (saída do participante) e outros motivos. Assim, pode-se concluir que foram 34 casos, no qual ocorreram a perda de seguimento, sendo 18 no grupo ivosidenibe e 15 no grupo placebo, representando um percentual total de 18% de perda de seguimento.

Na qualidade da evidência do estudo Niger e*t al.*, 2025 (52) o risco de viés foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I e foi considerado moderado, por ser um estudo observacional retrospectivo com um controle histórico o que pode gerar um viés de confundimento. Importante destacar que, diferente da abordagem tradicional do GRADE para

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

estudos observacionais, a avaliação da certeza da evidência neste relatório utilizou a ferramenta ROBINS-I, que permite que estudos não-randomizados iniciem com um nível de certeza 'alto' (em uma métrica comum aos ensaios clínicos randomizados), eliminando o rebaixamento automático de dois níveis. De acordo com as diretrizes GRADE (65), a certeza da evidência é então rebaixada apenas com base nos riscos reais de viés (como confundimento e seleção) identificados pela aplicação rigorosa da ferramenta, e não por uma penalidade prévia devido ao delineamento do estudo. (66) O resultado do GRADE foi classificado como moderado devido às limitações metodológicas relacionadas ao uso de controle histórico, e não por um rebaixamento automático decorrente da ausência da ferramenta ROBINS-I na avaliação do risco de viés. Embora o ajuste por IPTW tenha promovido equilíbrio entre as variáveis basais dos grupos comparados, a utilização de um comparador histórico ainda introduz potencial risco de viés, impedindo a classificação do estudo como de baixo risco. Além disso, trata-se de um estudo observacional retrospectivo, cujo grupo controle foi derivado de uma coorte histórica.

É importante destacar que, no contexto do GRADE, a evidência indireta não deve ser automaticamente rebaixada apenas pelo uso de controle histórico. Neste caso, a população avaliada é compatível com o PICO proposto (pacientes com CCA, em segunda linha de tratamento, com mutação *IDH1*), a intervenção corresponde ao tratamento de interesse (ivosidenibe), o comparador reflete a prática clínica habitual (quimioterapia utilizada na prática clínica para essa população) e os desfechos analisados são clinicamente relevantes.

Tabela 12. Classificação da qualidade das evidências estudo observacional.

Desfecho	Classificação
SLP	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SG	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

3.8 Justificativa de exclusão de evidência clínica (ABC-06)

Este item tem como objetivo justificar a exclusão de um estudo da revisão sistemática. O referido estudo foi excluído por não atender aos critérios de elegibilidade, especificamente por não incluir a população definida para esta revisão.

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

O estudo ABC-06 (33) foi um ensaio clínico de fase III, randomizado, que investigou a eficácia e segurança do FOLFOX como tratamento de segunda linha em pacientes CCA avançado que progrediram após a primeira linha de tratamento com gencitabina e cisplatina. O estudo teve como objetivo principal avaliar se a adição de FOLFOX ao controle ativo de sintomas ofereceria uma melhora na SG em comparação ao controle ativo de sintomas isolado.

O estudo envolveu 162 pacientes, dos quais 81 receberam FOLFOX em combinação com controle ativo de sintomas e 81 receberam apenas controle ativo de sintomas. Os resultados mostraram uma mediana de SG de 6,2 meses no grupo tratado com FOLFOX, em comparação com 5,3 meses no grupo de controle ativo de sintomas, ou seja, um aumento de 0,9 meses de mediana de SG. Embora essa diferença tenha sido estatisticamente significativa, com um HR: 0,69 (IC 95%: 0,50 a 0,97; p-valor=0,031), o benefício absoluto foi relativamente pequeno, com um aumento de apenas 0,9 meses na mediana de SG. Além disso, a taxa de sobrevida em 12 meses foi de 25,9% no grupo FOLFOX versus 11,4% no grupo controle ativo de sintomas.

Uma das principais limitações do ABC-06 foi a heterogeneidade da população estudada. O ensaio incluiu pacientes com diferentes subtipos de câncer de vias biliares, incluindo colangiocarcinoma intra-hepático e extra-hepático e câncer da vesícula biliar. Essa variação entre os subtipos pode influenciar os resultados, já que cada subtipo tem diferentes características biológicas e respostas ao tratamento. Portanto, este estudo incluiu uma população heterogênea de pacientes com diferentes tipos de neoplasias das vias biliares como vesícula biliar e ampola de Vater, que representaram aproximadamente 30% da população do estudo o que traz uma carga de imprecisão significativa para avaliação do benefício terapêutico. Essa heterogeneidade compromete a aplicabilidade dos resultados para a população específica definida na PICO do parecer técnico-científico submetido para a incorporação do ivosidenibe.

O estudo não realizou uma análise estratificada por subtipo, o que limita a capacidade de entender o impacto específico do FOLFOX em cada grupo. Vale mencionar o fato que o quase metade dos pacientes com CCA têm uma alteração genética acionável, sendo as mais comuns FGFR2 e IDH1.

Além disso, o ABC-06 incluiu pacientes com diferentes estágios da doença e estados de saúde, o que pode ter contribuído para a variabilidade nos resultados. A falta de uma comparação direta com terapias-alvo ou outros regimes quimioterápicos também limita a

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

aplicabilidade dos resultados para populações específicas, como os pacientes com mutações genéticas, como a mutação *IDH1*.

Portanto, apesar de o ABC-06 demonstrar que FOLFOX pode prolongar a SG em pacientes com câncer de vias biliares avançado, a magnitude desse benefício é limitada, e o regime quimioterápico está associado a eventos adversos consideráveis. A inclusão de uma população heterogênea e a falta de análises específicas por subtipo de câncer limitam a aplicabilidade direta dos resultados para subgrupos específicos, como aqueles com mutação *IDH1*, o que deve ser levado em consideração ao interpretar os dados para a prática clínica.

O estudo ABC-06 (33), publicado em 2021, data posterior à realização do estudo ClarIDHy (50,51), avaliou o uso do FOLFOX em câncer de vias biliares avançado. Portanto, este estudo incluiu uma população heterogênea de pacientes com diferentes tipos de neoplasias das vias biliares como vesícula biliar e ampola de Vater, que representaram aproximadamente 30% da população do estudo o que traz uma carga de imprecisão significativa para avaliação do benefício terapêutico. Essa heterogeneidade compromete a aplicabilidade dos resultados para a população específica definida na PICO do parecer técnico-científico submetido para a incorporação do ivosidenibe.

O estudo ABC-06 (33) também não realizou análises específicas para subgrupos moleculares, como pacientes com mutação *IDH1*. Considerando que quase 50% dos casos de CCA apresentam mutações acionáveis (67), a ausência de estratificação para a mutação *IDH1* pode comprometer a precisão dos resultados. Isso ocorre porque a inclusão de pacientes com diferentes perfis moleculares pode diluir os efeitos do tratamento para a população definida na pergunta PICO, impactando negativamente a validade da análise. Como o objetivo desta incorporação é atender especificamente pacientes com CCA com mutação *IDH1*, a falta de segmentação adequada compromete a relevância e a validade do uso dos dados para essa população-alvo. Assim, o estudo teria uma qualidade rebaixada para essa população por evidência indireta, visto que, não é uma população somente de pacientes com CCA e o estudo não apresenta o percentual de pacientes com mutação em *IDH1*, o que não é garantia de que os pacientes com essa mutação foram incluídos no estudo, nem em que proporção. Além disso, o estudo ABC-06 (33) foi conduzido exclusivamente no Reino Unido, sem a participação de centros de outros países, o que limita sua aplicabilidade global e a generalização de seus resultados para diferentes sistemas de saúde. Além disso, o ABC-06 incluiu pacientes com diferentes estágios da doença e estados de saúde, o que pode ter contribuído para a variabilidade nos resultados. A falta de uma comparação direta com terapias-alvo ou outros

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

regimes quimioterápicos também limita a aplicabilidade dos resultados para populações específicas, como os pacientes com mutações genéticas, como a mutação IDH1.

Apenas como resumo, o estudo envolveu 162 pacientes, dos quais 81 receberam FOLFOX em combinação com controle ativo de sintomas e 81 receberam apenas controle ativo de sintomas. Os resultados mostraram uma mediana de SG de 6,2 meses no grupo tratado com FOLFOX, em comparação com 5,3 meses no grupo de controle ativo de sintomas. Embora essa diferença tenha sido estatisticamente significativa, com um HR: 0,69 (IC 95%: 0,50 a 0,97; p-valor=0,031), o benefício absoluto foi relativamente pequeno, com um aumento de apenas 0,9 meses na mediana de SG. Além disso, a taxa de sobrevida em 12 meses foi de 25,9% no grupo FOLFOX versus 11,4% no grupo controle ativo de sintomas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CCA é uma neoplasia ultrarrara e agressiva, caracterizada por um prognóstico desfavorável e baixa sobrevida. O subgrupo específico IDH1 compreende uma população ainda mais restrita e particular, para a qual não existe, atualmente, uma alternativa de tratamento específica. Este cenário, agravado pela carência de opções terapêuticas, evidencia uma alta necessidade médica não atendida.

Sua raridade e complexidade dificultam o acesso a dados clínicos e epidemiológicos robustos, especialmente porque é frequentemente diagnosticado em estágios avançados, quando as opções terapêuticas são limitadas. (1) A escassez de dados também é acentuada pelo fato de o CCA compartilhar características clínicas e códigos de classificação com outras doenças hepáticas e biliares, dificultando a coleta de informações precisas e representativas para essa população específica. A raridade da doença e a dificuldade em encontrar dados clínicos sólidos refletem os desafios enfrentados tanto no diagnóstico quanto no desenvolvimento de tratamentos eficazes para o CCA.

Na revisão sistemática da literatura, foram analisados dois estudos do ensaio clínico ClarIDHy, que investigaram a eficácia e segurança do ivosidenibe em comparação ao placebo. (50,51) Os resultados do ClarIDHy revelaram que o ivosidenibe proporcionou um risco 63% menor de progressão da doença ou morte em relação ao placebo, destacando sua eficácia significativa. Mesmo diante de um contexto com 70% de crossover, o uso de ivosidenibe em

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

pacientes com CCA avançado e mutação IDH1, que haviam recebido tratamento prévio, mostrou um perfil de SG favorável. A análise de sobrevida ajustada para o crossover – método RPSFT para correção do grupo placebo – evidenciou uma redução de 51% na mortalidade com ivosidenibe, reforçando a eficácia da terapia em prolongar a sobrevida dos pacientes. Esses resultados ressaltam a relevância do ivosidenibe como uma opção terapêutica promissora para essa população específica, que carece de tratamentos eficazes e bem fundamentados. (50,51)

O desfecho de qualidade de vida é fundamental no cenário de cuidados não curativos. Nesse contexto, o ivosidenibe demonstrou um benefício clínico significativo ao preservar ou elevar os índices de qualidade de vida em comparação ao placebo. Este representa um diferencial relevante, visto que estudos de quimioterapia convencional, como o esquema FOLFOX, não avaliaram esse desfecho.(50,51) Em termos de segurança, o ivosidenibe foi bem tolerado, apresentando eventos adversos manejáveis como diarreia, náusea e fadiga. (50,51) A qualidade dos dados foi avaliada como moderada, considerando o alto risco de viés devido à perda de seguimento.

A escolha do placebo como um dos comparadores no estudo foi considerada ética devido à falta de alternativas terapêuticas robustas para essa população no momento de sua concepção. O estudo ABC-06 (33), que avaliou o uso de FOLFOX em câncer de vias biliares avançado, foi publicado apenas em 2021, ou seja, após a publicação do estudo Abou-Alfa *et al.*, 2020 (50), reforçando essa decisão. Embora o ABC-06 tenha demonstrado que o FOLFOX pode prolongar a SG o benefício observado foi modesto, além de estar associado a eventos adversos significativos.

Mais importante, o estudo ABC-06 (33), incluiu uma população heterogênea de pacientes com diferentes tipos de câncer de vias biliares e não realizou análises específicas para subgrupos, como os pacientes com mutação IDH1. Devido a essa limitação, os resultados do ABC-06 não são diretamente aplicáveis a pacientes com CCA e mutação IDH1, tornando o FOLFOX uma opção menos adequada como comparador para essa população específica. Assim, a decisão de utilizar o placebo no ClarIDHy reflete uma abordagem apropriada, considerando o cenário clínico disponível na época.

Além do ECR, foi incluído um estudo de mundo real (52) comparando o ivosidenibe aos regimes FOLFOX/CAPOX, atuais padrões da prática clínica, em segunda linha de tratamento do CCA localmente avançado ou metastático. O ivosidenibe demonstrou superioridade estatística em eficácia, proporcionando uma redução de 53% no risco de morte em comparação

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

com o FOLFOX (HR: 0,47 [IC 95%: 0,23 a 0,96]; p-valor=0,04). Os resultados de efetividade corroboram com os dados obtidos nos ECRs ClarIDHy (dados do ivosidenibe) e ABC-06 (dados do FOLFOX). Quanto à segurança, o ivosidenibe apresentou perfil favorável e eventos adversos manejáveis, em linha com o observado no ECR ClarIDHy. (52)

Os estudos incluídos derivam de um ECR e de um estudo observacional retrospectivo projetado para responder à questão PICO, sendo que estes são as únicas evidências disponíveis que apresentam a população e intervenção propostas. Duas principais limitações se destacam. A primeira é o crossover, no entanto, a análise RPSFT permitiu estimar essa diferença sem o efeito do crossover, resultando em uma estimativa mais alinhada com a diferença observada na SLP. A segunda limitação refere-se ao uso do placebo como comparador. Quando o estudo foi iniciado, os resultados do FOLFOX ainda não estavam disponíveis, o que justificou sua exclusão como comparador. Contudo, no estudo ABC-06, o grupo placebo apresentou uma mediana de SG de 5,2 meses, semelhante à estimativa do grupo placebo na análise RPSFT, enquanto o grupo FOLFOX alcançou apenas 6,3 meses. Lembrando que os resultados no estudo ClarIDHy foram 10,3 meses com o uso de ivosidenibe, e os pacientes estavam em estágios mais avançados (50% em 2ª linha, 50% em 3ª linha, em comparação com 100% em 2ª linha no ABC-06). É relevante mencionar que a submissão ao NICE utilizou uma comparação indireta, a qual foi aceita. Além disso, um estudo observacional foi incluído para melhor comparação ao que é realizado na prática clínica, apresentando melhores resultados para o ivosidenibe em comparação com o FOLFOX: resultado da mediana de SG foi de 15,9 meses para o grupo ivosidenibe e 9,0 meses para o grupo FOLFOX/CAPOX1, com redução de 53% no risco de morte, com significância estatística (p-valor=0,04).

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

Diante do exposto, acreditamos que a incorporação do ivosidenibe trará um valor clínico expressivo e significativo para o tratamento desses pacientes, que frequentemente enfrentam opções limitadas e uma alta carga de morbidade. Considerando este cenário, aliado aos resultados das avaliações econômicas apresentadas nos documentos correspondentes, entendemos que a inclusão do ivosidenibe no Rol de Procedimentos da ANS irá não apenas

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

atender a uma necessidade médica, mas também agregar um valor clínico substancial ao cuidado de pacientes com CCA avançado ou metastático com mutação IDH1, oferecendo uma abordagem mais eficaz e personalizada para essa população vulnerável.

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

5. REFERÊNCIAS

1. 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

2. 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

3. Garikipati SC, Roy P. Biliary Tract Cholangiocarcinoma. StatPearls. 2023. PubMed PMID: 32809543.

4. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Liver International. 2019 May 25;39(S1):98–107. doi:10.1111/liv.14086

5. Ioffe D, Phull P, Dotan E. Optimal Management of Patients with Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: An Evidence-Based Review. Cancer Manag Res. 2021 Oct;Volume 13:8085–98. doi:10.2147/CMAR.S276104

6. 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

7. Cho SM, Esmail A, Raza A, Dacha S, Abdelrahim M. Timeline of FDA-Approved Targeted Therapy for Cholangiocarcinoma. Cancers (Basel). 2022 May 26;14(11):2641. .

8. Lavacchi D, Caliman E, Rossi G, Buttitta E, Botteri C, Fancelli S, et al. Ivosidenib in IDH1-mutated cholangiocarcinoma: Clinical evaluation and future directions. Pharmacol Ther. 2022 Sep;237:108170. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108170

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

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

11. 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.

12. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cancer Control. 2017 Jul-Sep;24(3):1073274817729245. doi: 10.1177/1073274817729245. PMID: 28975830; PMCID: PMC5937247.

13. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. Cancer Discov. 2017 Sep;7(9):943-962. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28818953; PMCID: PMC5586506.

14. Ferlay J, Ervi M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Available from: https://gco.iarc.fr/today

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

16. 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 .

17. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2026 Mar 8]. Available from: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml#panelResultado

18. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

19. Abdullah KG, Adamson C, Brem S. The Molecular Pathogenesis of Glioblastoma. In: Glioblastoma. Elsevier; 2016. p. 21–31. doi:10.1016/B978-0-323-47660-7.00003-3

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

20. Zhao S, Lin Y, Xu W, Jiang W, Zha Z, Wang P, et al. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1α. Science (1979). 2009 Apr 10;324(5924):261–5. doi:10.1126/science.1170944

21. Madala H, Punganuru S, Arutla V, Misra S, Thomas T, Srivenugopal K. Beyond Brooding on Oncometabolic Havoc in IDH-Mutant Gliomas and AML: Current and Future Therapeutic Strategies. Cancers (Basel). 2018 Feb 11;10(2):49. doi:10.3390/cancers10020049

22. Carotenuto M, Sacco A, Forgione L, Normanno N. Genomic alterations in cholangiocarcinoma: clinical significance and relevance to therapy. Explor Target Antitumor Ther. 2022 Apr 26;200–23. doi:10.37349/etat.2022.00079

23. Salati M, Caputo F, Baldessari C, Galassi B, Grossi F, Dominici M, et al. IDH Signalling Pathway in Cholangiocarcinoma: From Biological Rationale to Therapeutic Targeting. Cancers (Basel). 2020 Nov 9;12(11):3310. doi:10.3390/cancers12113310

24. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klümpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2023 Feb;34(2):127–40. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.506

25. Neuzillet C, Artru P, Assenat E, Edeline J, Adhoute X, Sabourin JC, et al. Optimizing Patient Pathways in Advanced Biliary Tract Cancers: Recent Advances and a French Perspective. Target Oncol. 2023 Jan 6;18(1):51–76. doi:10.1007/s11523-022-00942-6

26. Chamberlain CX, Faust E, Goldschmidt D, Webster N, Boscoe AN, Macaulay D, et al. Burden of illness for patients with cholangiocarcinoma in the United States: a retrospective claims analysis. J Gastrointest Oncol. 2021 Apr;12(2):658–68. doi:10.21037/jgo-20-544

27. Bibeau K, Jackson TD, Bachini M, Lindley A, Blanco F, LaFiura C, Ren H, Lindsey S. Diagnostic journey and life impact of cholangiocarcinoma: results from surveys of patient and caregiver experiences. Future Oncol. 2024 May;20(15):997-1012. doi: 10.2217/fon-2023-0151. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38050709.

28. Darbà J, Marsà A. Analysis of hospital incidence and direct medical costs of intrahepatic cholangiocarcinoma in Spain (2000-2018). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 May 4;21(3):425–31. doi:10.1080/14737167.2021.1842201

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

29. Busch J, Dos Reis Neto JP. RWD95 Real-World Healthcare Resource Utilization and Related Costs Associated With Cholangiocarcinoma in the Brazilian Private Market. Value in Health. 2024 Dec;27(12):S591–2. doi:10.1016/j.jval.2024.10.3653

30. U.S Food and Drug administration. Tibsovo (ivosidenib) [Bula]. FDA; 2018.

31. European Medicines Agency. Tibsovo (ivosidenib) [Bula]. EMA; 2023.

32. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e eventos em saúde - Anexo II Diretrizesde utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar (RN 465/2021 e suas alterações).

33. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, 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 May;22(5):690–701. doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9

34. Lentner T, Taghizadeh H. Molecular profiling and targeted therapies in biliary tract cancer—a short review. memo - Magazine of European Medical Oncology. 2025 Dec 23;18(4):279–82. doi:10.1007/s12254-025-01050-7

35. Niger M, Nichetti F, Casadei-Gardini A, Rizzato MD, Pircher C, Bini M, et al. Platinum sensitivity in patients with *IDH1/2* mutated vs wild-type intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score-based study. Int J Cancer. 2022 Oct 15;151(8):1310–20. doi:10.1002/ijc.34182

36. 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

37. Verdaguer H, Saurí T, Acosta DA, Guardiola M, Sierra A, Hernando J, et al. ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets Driving Targeted Treatment in Patients with Cholangiocarcinoma. Clinical Cancer Research. 2022 Apr 14;28(8):1662–71. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2384

38. Bula Tibsovo (ivosidenibe). ANVISA.

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

39. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE nº 1.437, de 15 de abril de 2024. Concede o registro do medicamento Tibsovo® (ivosidenibe). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 abr. 2024, Seção 1, p. 73.

40. Bundesausschuss G, Joint Committee F. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII-Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Ivosidenib (cholangiocarcinoma with IDH1 R132 mutation, after at least 1 prior therapy). 2008.

41. National Institute for Health and Care Excellence. Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation after 1 or more systemic treatments [Internet]. London: NICE; 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta948/resources/ivosidenib-for-treating-advanced-cholangiocarcinoma-with-an-idh1-r132-mutation-after-1-or-more-systemic-treatments-pdf-82615675254469.

42. Haute Autorité de Santé.Tibsovo [Internet]. France: HAS; 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20364_TIBSOVO_Cholangio_PIC_INS_AvisDef_CT20364.pdf.

43. Agencia |, De Medicamentos E, Sanitarios YP, De I, Terapéutico P. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivosidenib (Tibsovo®) en el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con mutación IDH1 R132 que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico.

44. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ivosidenib Reimbursement [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 29]. Available from: https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/search.html?question=ivosidenib&sort=-psproperty-meeting-date&search-submit=

45. Scottish Medicines Consortium.Tibsovo (ivosidenib) [Internet]. Escócia: SMC; 2024. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivosidenib-tibsovo-full-smc2615/.

46. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.

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

47. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Revisão sistemática, parecer técnico-científico, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas na oncologia: definições e usos [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 5]. Available from: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17932/1/7_Revis%C3%A3o%20sistematica%202026%20completo.pdf

48. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.

49. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919

50. 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. doi:10.1016/S1470-2045(20)30157-1

51. 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. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3836

52. 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

53. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649–55. PubMed PMID: 7165009.

54. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

55. Ouwens M, Hauch O, Franzén S. A Validation Study of the Rank-Preserving Structural Failure Time Model: Confidence Intervals and Unique, Multiple, and Erroneous Solutions. Medical Decision Making. 2018 May;38(4):509–19. doi:10.1177/0272989X18765175

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

56. Sibbald B, Roberts C. Understanding controlled trials: Crossover trials. BMJ. 1998 Jun 6;316(7146):1719–20. doi:10.1136/bmj.316.7146.1719

57. Nair B. Clinical Trial Designs. Indian Dermatol Online J. 2019;10(2):193–201. doi:10.4103/idoj.IDOJ_475_18 PubMed PMID: 30984604.

58. Pizzamiglio C, Vernon HJ, Hanna MG, Pitceathly RDS. Designing clinical trials for rare diseases: unique challenges and opportunities. Nature Reviews Methods Primers. 2022 Mar 10;2(1):13. doi:10.1038/s43586-022-00100-2

59. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. JAMA. 2025 Jan 7;333(1):71. doi:10.1001/jama.2024.21972

60. Watkins C, Huang X, Latimer N, Tang Y, Wright EJ. Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. Pharm Stat. 2013 Nov 18;12(6):348–57. doi:10.1002/pst.1602

61. Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol. 2011 Dec 11;11(1):4. doi:10.1186/1471-2288-11-4

62. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat Theory Methods. 1991 Jan;20(8):2609–31. doi:10.1080/03610929108830654

63. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 542, DE 30 DE AGOSTO DE 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 20]. p. 134. Available from: https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-normativa-ans-n-542-de-30-de-agosto-de-2022-426205935

64. Rimini M, Loi E, Fabregat-Franco C, Burgio V, Lonardi S, Niger M, et al. Next-generation sequencing analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH1-mutated clusters. Eur J Cancer. 2022 Nov;175:299–310. doi:10.1016/j.ejca.2022.08.026

65. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. J Clin Epidemiol. 2019 Jul;111:105–14. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.01.012

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

66. U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Chapter 7: GRADE Criteria Determining Certainty of Evidence [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 5]. Available from: https://www.cdc.gov/acip-grade-handbook/hcp/chapter-7-grade-criteria-determining-certainty-of-evidence/index.html

67. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology. 2020 Nov;31(11):1491–505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014

68. Chamberlain CX, Hua Z, Gliser C, Pandya SS, Zhu AX, Abou-Alfa GK. Longitudinal trends in health-related quality of life (HRQoL) among patients treated with ivosidenib (IVO) for IDH1 -mutated cholangiocarcinoma (CCA) in the ClarIDHy study. Journal of Clinical Oncology. 2022. p. 388–388. doi:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.388

69. Rimini M, Burgio V, Antonuzzo L, Rimassa L, Oneda E, Lavacchi D, et al. Real-World Data on Ivosidenib in Patients with Previously Treated Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Intrahepatic Cholangiocarcinomas: An Early Exploratory Analysis. Target Oncol. 2022 Sep 17;17(5):591–6. doi:10.1007/s11523-022-00917-7

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

ANEXO 1. TERMOS E ESTRATÉGIAS UTILIZADOS NAS BUSCAS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Termos utilizados

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
MEDLINE, via Pubmed	("Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocellular Carcinoma" OR "Carcinoma, Cholangiocellular" OR "Carcinomas, Cholangiocellular" OR "Cholangiocellular Carcinomas" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma, Extrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Extrahepatic" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinomas")	("ivosidenib" [Supplementary Concept] OR "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo")
LILACS via Biblioteca virtual em saúde	("Colangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma" OR "Carcinoma Colangiocelular")	("ivosidenib" OR "ivosidenibe" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo")
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees #2 "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocarcinoma, Extrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Extrahepatic" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Carcinomas, Cholangiocellular" OR "Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocellular Carcinomas" OR "Carcinoma, Cholangiocellular" OR "Cholangiocellular Carcinoma" #3 #1 OR #2	#4 "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"
EMBASE via Elsevier	('bile duct carcinoma'/exp OR 'bile duct carcinoma' OR 'bile tract carcinoma' OR 'biliary carcinoma' OR 'biliary duct carcinoma' OR 'biliary tract carcinoma' OR 'carcinoma of bile duct' OR 'carcinoma of the biliary tract' OR 'cholangiocarcinoma' OR 'cholangiocellular carcinoma' OR 'cholangiolar carcinoma' OR 'gall duct carcinoma' OR 'malignant cholangioma')	('ivosidenib'/exp OR '1 (4 cyano 2 pyridinyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridinyl) glycinamide' OR '1 (4 cyanopyridin 2 yl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoropyridin 3 yl) glycinamide' OR 'ag 120' OR 'ag120' OR 'cs 3010' OR 'cs3010' OR 'ivosidenib' OR 'n [1 (2

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

	chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridinyl) n (5 fluoro 3 pyridinyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyanopyridin 2 yl) n (5 fluoropyridin 3 yl) 5 oxopyrrolidine 2 carboxamide' OR 'tibsovo'

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Estratégias de busca.

Base de Dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE, via Pubmed	(("Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocellular Carcinoma" OR "Carcinoma, Cholangiocellular" OR "Carcinomas, Cholangiocellular" OR "Cholangiocellular Carcinomas" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma, Extrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Extrahepatic" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinomas")) AND (("ivosidenib" [Supplementary Concept] OR "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"))	**92 referências** **(março/2026)**
LILACS via Biblioteca virtual em saúde	(("Colangiocarcinoma" OR "Cholangiocarcinoma" OR "Carcinoma Colangiocelular")) AND (("ivosidenib" OR "ivosidenibe" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo"))	**2 referências** **(março/2026)**
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees #2 "Cholangiocarcinoma, Intrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Intrahepatic" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Intrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocarcinoma, Extrahepatic" OR "Cholangiocarcinomas, Extrahepatic" OR "Extrahepatic Cholangiocarcinoma" OR "Carcinomas, Cholangiocellular" OR "Cholangiocarcinomas" OR "Cholangiocellular Carcinomas" OR "Carcinoma, Cholangiocellular" OR "Cholangiocellular Carcinoma" #3 #1 OR #2	**0 referências** **(março/2026)**

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

	#4 "ivosidenib" OR "N-((1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4-cyano-2-pyridinyl)-N-(5-fluoro-3-pyridinyl)-5-oxo-L-prolinamide" OR "AG-120" OR "AG120" OR "Tibsovo" #5 #3 AND #4	
EMBASE via Elsevier	('bile duct carcinoma'/exp OR 'bile duct carcinoma' OR 'bile tract carcinoma' OR 'biliary carcinoma' OR 'biliary duct carcinoma' OR 'biliary tract carcinoma' OR 'carcinoma of bile duct' OR 'carcinoma of the biliary tract' OR 'cholangiocarcinoma' OR 'cholangiocellular carcinoma' OR 'cholangiolar carcinoma' OR 'gall duct carcinoma' OR 'malignant cholangioma') AND ('ivosidenib'/exp OR '1 (4 cyano 2 pyridinyl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoro 3 pyridinyl) glycinamide' OR '1 (4 cyanopyridin 2 yl) 5 oxo prolyl 2 (2 chlorophenyl) n (3, 3 difluorocyclobutyl) n2 (5 fluoropyridin 3 yl) glycinamide' OR 'ag 120' OR 'ag120' OR 'cs 3010' OR 'cs3010' OR 'ivosidenib' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyano 2 pyridinyl) n (5 fluoro 3 pyridinyl) 5 oxo 2 pyrrolidinecarboxamide' OR 'n [1 (2 chlorophenyl) 2 [(3, 3 difluorocyclobutyl) amino] 2 oxoethyl] 1 (4 cyanopyridin 2 yl) n (5 fluoropyridin 3 yl) 5 oxopyrrolidine 2 carboxamide' OR 'tibsovo')	**409 referências (março/2026)**
ASCO Meeting	cholangiocarcinoma and ivosidenib	**80 referências (março/2026)**
Clinicaltrials.gov	'cholangiocarcinoma' and ivosidenib	**9 referências (março/2026)**

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

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

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (48), que, conforme apresentado na Figura 10, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

No estudo ClarIDHy (50,51), o risco de viés variou de baixo a alto em todos os desfechos avaliados. O principal motivo para o alto risco de viés foi a perda de seguimento dos pacientes, o que pode ter inferido viés de atrito.



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

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

A análise de risco de viés de estudo observacional utilizou a ferramenta ROBINS-I (49) que, conforme apresentado na Figura 11, analisa os seguintes domínios: viés de confundimento (*bias due to confounding*), viés na seleção de participantes do estudo (*bias in selection of participants into the study)*, viés na classificação da intervenção (*bias in classification of interventions*), viés devido a desvio da intervenção pretendida (*bias due to deviations from intended interventions*), viés devido a dados faltantes (*bias due to missing data*), viés na mensuração do desfecho (*bias in measurement of the outcome*), viés na seleção dos resultados reportados (*Bias in selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, moderado, alto ou crítico, não havendo um escore numérico derivado.

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

No estudo Niger *et al.*, 2025 (52) , o risco de viés foi moderado para ambos os desfechos. O principal motivo para esse resultado foi pelo fato do comparador ser um controle histórico.

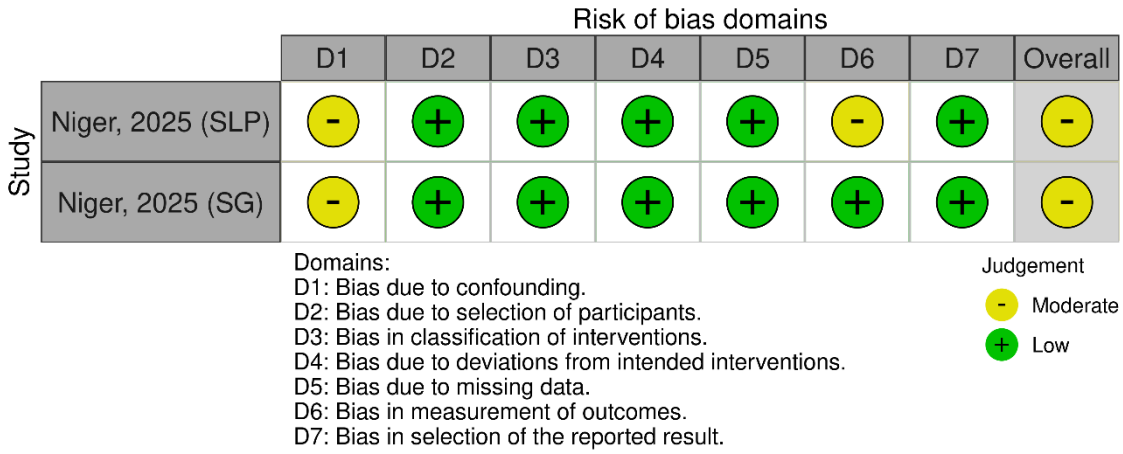


Figura 11. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for non-randomized studies*.

Fonte: ROBINS-I, 2016. (49)

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

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	**Chamberlain et *al.***	2022	(68)	Resultado não publicado como artigo na íntegra.
2.	**Lamarca *et al.***	2021	(33)	População não está de acordo com a pergunta PICO
3.	**Rimini *et al.***	2022	(69)	Número de pacientes (n=8)

Fonte: elaboração própria.

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

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	***Certainty assessment***
SLP							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA
SG							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Taxa de resposta objetiva							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Qualidade de vida relacionada à saúde							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕◯ MODERADA

Fonte: elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

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

Fonte: elaboração própria. CCA: colangiocarcinoma; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global. [a]Embora o ajuste por IPTW tenha equilibrado as variáveis basais mensuradas, o uso de um comparador histórico introduz um risco de confundimento residual devido a mudanças temporais nas práticas clínicas entre os períodos de 2013 e 2025, o que impede a classificação de baixo

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

risco. Além disso, é um estudo observacional retrospectivo com dados do controle baseado em uma coorte histórica. Importante mencionar que, no GRADE, a evidência indireta não deve ser rebaixada automaticamente porque o estudo usa um controle histórico. A população é compatível com a PICO (pacientes com CCA com mutação *IDH1*). A intervenção (ivosidenibe) corresponde à intervenção de interesse. O comparador (quimioterapia utilizada na prática clínica) é um tratamento utilizado na prática clínica para essa população. Os desfechos avaliados são clinicamente relevantes.

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