

## **NOTA TÉCNICA Nº 0128/2025 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001250-37.2024.4.03.6138
- 1.3. Data da Solicitação: 19/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 28/01/2025

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 03/10/1957 - 67 anos
- 2.2 Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Barretos /SP
- 2.4. Histórico da doença: Colangiocarcinoma metastático para fígado e peritônio (CID C24.9)

Paciente ECOG 1 com colangiocarcinoma EC IV metastático para fígado e peritônio. - 21/02/24 a 023/08/24 CDDP + Gz x8 em 1ª linha- PD peritoneal hepática - Fez sequenciamento genômico (F. One Liquid CDx) que detectou mutação de IDH1 R132C (TMB 1 Mut/Mb; MSS; IDH1 R132C; PIK3CA E542K; TP53; além de VUS em DNMT3A, RNF43 e ROS1) - Proposta de Ivosidenibe 500mg/ conforme estudo ClarIDHy, que mostrou ganho de sobrevida e controle de doença frente a placebo. Reiteramos que não há alternativa de tratamento eficaz disponível no Brasil para pacientes com essa condição específica.

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

Solicite-se ao corpo médico responsável pela elaboração da Nota Técnica que aborde os seguintes questionamentos:

**1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da parte autora e com que resultados?**

R: O medicamento Ivosidenibe foi aprovado pela ANVISA em abril de 2024 para uso em pacientes com colangiocarcinoma metastático localmente avançado ou metastático previamente expostos a uma linha de tratamento sistêmico e que apresentem mutação R132 do gene IDH1.

**2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?**

R: O colangiocarcinoma é um tipo de câncer que se forma nos ductos biliares, que são pequenos tubos que transportam a bile do fígado e da vesícula biliar para o intestino delgado. Este tipo de câncer é relativamente raro e pode ser difícil de diagnosticar precocemente porque frequentemente não apresenta sintomas nos estágios iniciais. Quando os sintomas aparecem, podem incluir icterícia (amarelamento da pele e dos olhos),

dor abdominal, perda de peso e febre. O tratamento depende do estágio do câncer e pode incluir cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Entre os tratamentos disponíveis pelo SUS estão:

- cirurgia de trisegmentectomia hepática;
- quimioterapia adjuvante com capecitabina;
- quimioterapia com cisplatina + gencitabina;
- esquema de quimioterapia FLOXm (oxaliplatina + ácido folínico);
- esquema de quimioterapia IFLm (irinotecano + 5 fluor uracila + ácido folínico).

**3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da parte autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

R: O medicamento Ivosidenibe foi estudado no ensaio clínico fase III ClarIDHy publicado no Lancet Oncology no ano de 2020. O estudo foi positivo para o desfecho primário sobrevida livre de progressão de doença. Em seguida, foi publicado seguimento estendido para melhora avaliação do desfecho secundário sobrevida global que não teve resultado estatisticamente significativo. Deve-se destacar que não há evidência científica robusta de ganho de sobrevida global ou qualidade de vida. Portanto, não se pode afirmar prejuízo ao paciente de não fornecer este medicamento em relação a terapias padronizadas do SUS.

**4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?**

R: O medicamento Ivosidenibe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

**5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?**

R: A média de idade dos pacientes estudados foi do início da sétima década de vida, porém não se pode afirmar que o benefício clínico seja exclusivo nesta faixa etária. Não se deve recomendar corte de idade para contraindicar um medicamento, mas sim basear essa decisão clínica em funcionalidade.

**6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.**

R: TIBSOVO® é contraindicado nos seguintes casos: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção Composição; uso concomitante com indutores potentes da CYP3A4 ou dabigatrana, síndrome congênita do QT longo. histórico familiar de morte súbita ou arritmia ventricular polimórfica, intervalo QT/QTc > 500 msec, independentemente do método de correção.

Entre os efeitos colaterais mais comuns estão: náusea, diarreia, fadiga e tosse, ascite.

Foi reportado prolongamento do intervalo QTc após tratamento com TIBSOVO®. Um ECG deve ser realizado antes do início do tratamento, pelo menos semanalmente durante as

primeiras 3 semanas de terapia e depois, mensalmente se o intervalo QTc permanecer  $\leq 480$  mseg. Quaisquer anomalias devem ser tratadas imediatamente. Em caso de sintomatologia sugestiva, deve ser realizado um ECG conforme indicação clínica. Em caso de vômitos e/ou diarreia graves, deve ser realizada uma avaliação de anormalidades dos eletrólitos séricos, especialmente hipocalcemia e magnésio.

O hemograma completo e a bioquímica do sangue devem ser avaliados antes do início do tratamento com TIBSOVO®, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, a cada duas semanas durante o segundo mês e em cada visita médica durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Deve-se também rever e ajustar medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QTc.

Ajuste de dosagem, interrupção do uso de TIBSOVO® temporária ou definitivamente também podem ser necessários.

#### **7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da parte autora?**

R: Deve-se considerar evidência científica insuficiente para recomendar o uso deste medicamento para pacientes com colangiocarcinoma.

#### **Tema 6 do STF**

##### **Parecer acerca dos seguintes pontos:**

1. Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa ( ) SIM ( x ) NÃO
2. Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas ( ) SIM ( x ) NÃO
3. Comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise ( ) SIM ( x ) NÃO
4. Imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado ( ) SIM ( x ) NÃO

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

**IVOSIDENIBE 250 MG - POSOLOGIA DE 2 COMPRIMIDOS DE 250MG AO DIA**

4.2. Princípio Ativo: ivosidenibe

4.3. Registro na ANVISA: sim - 1127800890012

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: cirurgia de trisegmentectomia hepática; quimioterapia adjuvante com capecitabina; quimioterapia com cisplatina + gencitabina; esquema de quimioterapia FLOXm (oxaliplatina + ácido folínico); esquema de quimioterapia IFLm (irinotecano + 5 fluor uracila + ácido folínico).

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não existem

#### 4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: IVOSIDENIBE

4.7.2. Laboratório: LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA

4.7.3. Marca comercial: TIBSOVO

4.7.4. Apresentação: 250 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 65.615,37

#### 4.8. Tratamento anual:

4.8.1. Dose diária recomendada: conforme prescrição médica

- IVOSIDENIBE 250 MG - POSOLOGIA DE 2 COMPRIMIDOS DE 250MG AO DIA

4.8.2. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 787.384,44

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

### **5. Discussão e Conclusão**

#### 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O colangiocarcinoma é um tipo de câncer que se forma nos ductos biliares, que são pequenos tubos que transportam a bile do fígado e da vesícula biliar para o intestino delgado. Este tipo de câncer é relativamente raro e pode ser difícil de diagnosticar precocemente porque frequentemente não apresenta sintomas nos estágios iniciais. Quando os sintomas aparecem, podem incluir icterícia (amarelamento da pele e dos olhos), dor abdominal, perda de peso e febre. O tratamento depende do estágio do câncer e pode incluir cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Entre os tratamentos disponíveis pelo SUS estão:

- cirurgia de trisegmentectomia hepática;
- quimioterapia adjuvante com capecitabina;
- quimioterapia com cisplatina + gencitabina;
- esquema de quimioterapia FLOXm (oxaliplatina + ácido folínico);
- esquema de quimioterapia IFLm (irinotecano + 5 fluor uracila + ácido folínico).

O medicamento Ivosidenibe é um inibidor da enzima isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) mutante. Foi aprovado pela ANVISA em abril de 2024 para uso em pacientes com colangiocarcinoma metastático localmente avançado ou metastático previamente expostos a uma linha de tratamento sistêmico e que apresentem mutação R132 do gene IDH1. Foi estudado no ensaio clínico fase III ClarIDHy publicado no Lancet Oncology no ano de 2020. O estudo foi positivo para o desfecho primário sobrevida livre de progressão de doença. Em seguida, foi publicado seguimento estendido para melhora avaliação do desfecho secundário sobrevida global que não teve resultado estatisticamente significativo. Deve-se destacar que não há evidência científica robusta de ganho de sobrevida global ou qualidade de vida.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida livre de progressão de doença. Quanto à sobrevida global, não houve resultado estatisticamente significativo.

## 5.3. Parecer

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

## 5.4. Conclusão Justificada:

Evidências científicas insuficientes para considerar o ivosidenibe como imprescindível em pacientes com colangiocarcinoma.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( x ) NÃO

## 5.5. Referências bibliográficas:

1. Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, Shroff RT, Cleary JM, Azad NS, Goyal L, Maher EA, Gore L, Hollebecque A, Beeram M, Trent JC, Jiang L, Fan B, Aguado-Fraile E, Choe S, Wu B, Gliser C, Agresta SV, Pandya SS, Zhu AX, Abou-Alfa GK. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;4(9):711-720. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30189-X. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31300360; PMCID: PMC7934945.
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. 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. Epub 2020 May 13. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e462. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30547-7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):e61. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00013-5. PMID: 32416072; PMCID: PMC7523268.
3. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DVT, Borad MJ, Bridgewater JA, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant JR, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Chamberlain CX, Aguado-Fraile E, Choe S, Wu B, Liu H, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Abou-Alfa GK. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Nov 1;7(11):1669-1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836. PMID: 34554208; PMCID: PMC8461552.

## **6. Outras Informações – conceitos:**

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

### **RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

### **REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais**

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**