Nota Técnica 426078

Data de conclusão: 03/11/2025 15:11:23

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Soledade/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 426078

CID: C71 - Neoplasia maligna do encéfalo

Diagnóstico: C71 - neoplasia maligna do encéfalo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Ivosidenibe

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Ivosidenibe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia e cuidados paliativos exclusivos.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Ivosidenibe

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Ivosidenibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O ivosidenibe é um inibidor oral de molécula pequena direcionado à enzima isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) mutante, ele se liga de forma específica ao sítio ativo da IDH1 mutada, impedindo a conversão anômala de alfa-cetoglutarato em 2-HG (2-hidroxiglutarato). As mutações suscetíveis no gene IDH1 podem levar a um aumento dos níveis intracelulares de 2-HG, um oncometabólito que inibe enzimas dependentes de alfa-cetoglutarato e que interfere no funcionamento celular normal (7,8).
O ivosidenibe é um medicamento aprovado pela FDA e pela ANVISA para indicações específicas relacionadas a neoplasias com mutação no gene IDH1 (8,9). Nos Estados Unidos, o fármaco possui registro para o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada com mutação em IDH1, podendo ser utilizado em monoterapia ou em combinação com azacitidina, bem como para a LMA recidivada ou refratária. Além disso, é indicado para o colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático previamente tratado e para síndromes mielodisplásicas recidivadas ou refratárias, todas com mutação em IDH1 (8).
No Brasil, a ANVISA aprovou o uso do ivosidenibe para o tratamento do colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação em IDH1, em pacientes previamente tratados, e para a leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada em combinação com azacitidina, ou ainda recidivada ou refratária (9). No entanto, o uso do ivosidenibe para o tratamento de astrocitoma IDH1-mutado, como no caso em tela, não está contemplado nas indicações aprovadas pela ANVISA, sendo, portanto, considerado um uso off-label, ou seja, fora das indicações oficialmente registradas para o medicamento.
Em busca realizada em bases de dados científicas, não foram identificados estudos clínicos de fase III avaliando o uso de ivosidenibe no tratamento de astrocitomas com mutação em IDH1. As publicações disponíveis até o momento referem-se principalmente a estudos de coorte retrospectivos (7,10).
Um estudo aberto de fase I avaliou a segurança e a tolerabilidade do ivosidenibe oral como agente único em pacientes com glioma IDH1-mutado recorrente ou refratário, além de determinar a dose recomendada para estudos de fase II (11). Participaram 66 adultos com expectativa de sobrevida de pelo menos três meses, tratados com ivosidenibe 500 mg/dia (76%) ou com outras doses variando de 100 mg duas vezes ao dia até 900 mg/dia. A melhor

resposta observada foi resposta parcial em 1 paciente (1,5%), doença estável em 44 pacientes (66,7%) e progressão em 21 pacientes (31,8%). Não foram relatadas toxicidades limitantes de dose. Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 13 pacientes (20%), incluindo dor de cabeça (4,5%), convulsões (3%), hipofosfatemia (3%), hiperglicemia (1,5%) e diminuição da contagem de neutrófilos (1,5%) (11).

Um estudo de coorte retrospectivo descreveu o uso de ivosidenibe em 74 pacientes com glioma IDH-mutado, dos quais 35 apresentavam astrocitoma, sendo 20 de grau II, 13 de grau III e 2 de grau IV (7). A análise compreendeu o período entre 2020 e 2024. A mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 31 meses, e a mediana de sobrevida global não foi alcançada no momento da análise. Em relação à resposta ao tratamento, 7 pacientes (9%) apresentaram resposta parcial, 3 (4%) resposta menor, 47 (64%) tiveram doença estável e 17 (23%) apresentaram progressão da doença. No momento da análise, 15 pacientes (20%) haviam interrompido o uso de ivosidenibe devido à progressão tumoral, enquanto 57 pacientes (77%) permaneciam em tratamento, e 1 paciente foi perdido para seguimento. Durante o tratamento, 19 pacientes (26%) apresentaram eventos adversos, sendo que apenas um paciente precisou descontinuar o uso do medicamento devido a esses eventos. Os efeitos adversos relatados incluíram prolongamento do intervalo QTc (grau 1 em 8%), elevação da creatina quinase (graus 1 em 7%, 2 em 1%, 3 em 4% e 4 em 3%), transaminite (graus 1 em 4% e 2 em 1%) e diarreia (grau 1 em 5%) (7).

Outro estudo de coorte retrospectiva avaliou o uso off-label de ivosidenibe em 30 pacientes com glioma IDH1-mutado entre 2020 e 2022 (10). Dos participantes, 14 apresentavam astrocitoma e 16 oligodendroglioma; 21 pacientes tinham tumores de grau 2, 8 de grau 3 e 1 de grau 4 segundo a classificação da OMS. A mediana de idade foi de 39 anos, e todos tinham sido previamente tratados. O tempo mediano de exposição ao ivosidenibe foi de 43,7 semanas (aproximadamente 10 meses). A maioria dos pacientes recebeu ivosidenibe na dose de 500 mg/dia, de acordo com a posologia utilizada em outras indicações oncológicas. A melhor resposta radiográfica naqueles que não possuíam doença com realce em exames de imagem (22 pacientes) foi doença estável em 12 pacientes; resposta menor em 5 pacientes, resposta parcial em 3 e doença progressiva em 2 pacientes. Os autores observaram que o ivosidenibe apresentou melhor controle em tumores de crescimento lento, compatíveis com o comportamento de gliomas IDH-mutados de baixo grau. Eventos adversos foram observados em 19 pacientes (63%), geralmente de graus leves a moderados, sendo os mais comuns elevação de creatina quinase (33,3%), diarreia (26,7%) e prolongamento do intervalo QTc (16,7%). Apenas dois pacientes interromperam o tratamento devido à toxicidade (10).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Ivosidenibe	250 MG COM REV13 CT FR PLAS PEAD OPC X 60		R$ 81.110,07	R$ 1.054.430,91

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de

21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O medicamento ivosidenibe (Tibsovo®) apresenta-se na forma de comprimidos, com concentração de 250 mg, e é distribuído no Brasil pelo Laboratórios Servier do Brasil Ltda. Em consulta à tabela CMED, em novembro de 2025, e considerando a posologia prescrita, foi elaborada a tabela acima com o custo estimado para um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos econômicos sobre o ivosidenibe para astrocitoma IDH-mutado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado devido a falta de estudos comparativos. Pacientes expostos ao tratamento com ivosidenive apresentam taxas de doença estável de 64% aproximadamente. Menos de 10% dos pacientes apresentam resposta parcial.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Ivosidenibe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis são incertas para sustentar a indicação de ivosidenibe para o tratamento de astrocitoma IDH-mutado. Além disso, o fato de não ter ainda registro junto a ANVISA o caracteriza como tratamento off-label.

Ademais, o ivosidenibe apresenta um custo financeiro elevado com alto impacto orçamentário e é imprescindível a consideração de questões econômicas não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente a incerteza de benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de registro junto à ANVISA e avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Eric T Wong, Julian K Wu. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. UpToDate; 2020.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. Neuro-Oncol. 2018;20(suppl_4):iv1–86.

3. Stevens G, Rae-Grant A, Fedorowicz Z. Astrocytoma and Oligodendroglioma in Adults - DynaMed [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/astrocytoma-and-oligodendroglioma-in-adults#GUID-828F7772-A059-4852-BA34-E9AD5B50F086
4. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas—past, present, and future. 2000;
5. Recht L, van den Bent MJ. Treatment and prognosis of IDH-mutant astrocytomas in adults - UpToDate. setembro de 2025; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-idh-mutant-astrocytomas-in-adults
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto. [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20201218_PCDT_Tumor_Cerebral_em_Adulto_ISBN.pdf
7. Lanman TA, Youssef G, Huang R, Rahman R, DeSalvo M, Flood T, et al. Ivosidenib for the treatment of IDH1-mutant glioma, grades 2–4: Tolerability, predictors of response, and outcomes. Neuro-Oncol Adv. 19 de dezembro de 2024;7(1):vdae227.
8. Ivosidenib: Drug information - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ivosidenib-drug-information/print?search=astrocytoma%20grade%203&topicRef=5221&source=see_link
9. Servier. TIBSOVO® ivosidenibe - Bula do Profissional.
10. Peters KB, Alford C, Heltemes A, Savelli A, Landi DB, Broadwater G, et al. Use, access, and initial outcomes of off-label ivosidenib in patients with IDH1 mutant glioma. Neuro-Oncol Pract. 14 de outubro de 2023;11(2):199–204.
11. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de outubro de 2020;38(29):3398–406.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos apresentados pela parte (Evento 1, ATESTMED8; Evento 1, ATESTMED9), trata-se de paciente de 36 anos, portador de neoplasia maligna do encéfalo. Em 2017, foi diagnosticado com glioblastoma e submetido ao tratamento padrão, com ressecção neurocirúrgica, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. Apresentou recidiva local em 2021, quando foi tratado com bevacizumabe. Em dezembro de 2023, observou-se nova progressão da doença e, em março de 2024, foi novamente submetido a cirurgia de ressecção, sendo retomado o tratamento com temozolomida. Em maio de 2025, ressonância magnética do encéfalo demonstrou progressão tumoral, com infiltração glial em região do corpo caloso e substância branca frontal esquerda, configurando quadro de recorrência ativa e progressiva. Foi realizada revisão anatomopatológica e teste molecular em julho de 2025, que reclassificou a neoplasia como astrocitoma difuso grau III, IDH1-mutado, conforme critérios da OMS 2021. Encontra-se em bom estado geral (ECOG 0) e apresenta indicação de fisioterapia motora contínua, com o objetivo de reduzir complicações associadas à doença. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com ivosidenibe para astrocitoma IDH-mutado.
Tumores cerebrais compreendem um grupo diverso de neoplasias originadas de diferentes células do sistema nervoso central (SNC) (1). Além de heterogêneos, os tumores cerebrais são raros: a taxa de incidência de tumores cerebrais primários, em adultos, nos Estados Unidos é de aproximadamente 30 por 100.000 pessoas (2), o que corresponde a 2% de todos os

cânceres. Meningiomas e tumores gliais (por exemplo, glioblastoma, astrocitoma, oligodendroglioma) são responsáveis por aproximadamente dois terços de todos os tumores cerebrais primários em adultos. De forma geral, os astrocitomas e oligodendrogliomas ocorrem com maior frequência em adultos entre 20 e 50 anos (3). Não há um fator de risco específico identificado para o desenvolvimento desses tumores (4).

Os astrocitomas difusos representam o grupo mais comum de tumores cerebrais primários infiltrativos em adultos. Eles existem em um espectro de agressividade biológica, mas todos são incuráveis, e a grande maioria limita a sobrevida dos pacientes (5). Desde a descoberta da importância das mutações na isocitrato desidrogenase (IDH) na patogênese e no prognóstico dos gliomas difusos, a classificação dos astrocitomas evoluiu, e as decisões terapêuticas passaram a ser consideradas separadamente para astrocitomas IDH-mutados e astrocitomas IDH-selvagens (por exemplo, o glioblastoma). Em todos os graus, a presença de uma mutação em IDH identifica um grupo de tumores com história natural mais prolongada e prognóstico mais favorável do que aqueles sem mutação (IDH-selvagem) (5).

Os astrocitomas e oligodendrogliomas de graus 2 e 3, segundo a classificação da OMS, apresentam potencial para transformação em tumores de grau mais elevado, incluindo o glioblastoma, à medida que alterações genéticas pró-tumorais e seus efeitos se acumulam (3). Mesmo após o tratamento, esses tumores podem recidivar, embora as recorrências geralmente ocorram de forma lenta, ao longo de vários anos. A sobrevida global mediana relatada é de 7 a 8 anos para os astrocitomas IDH-mutados. Nos Estados Unidos, entre 2004 e 2019, as taxas de sobrevida após o diagnóstico foram de 76,8% em 1 ano, 53,5% em 5 anos e 43% em 10 anos para o astrocitoma difuso. Observa-se que as taxas de sobrevida são menores em pacientes com 40 anos ou mais (3).

Para o tratamento, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2019 recomendam a ressecção cirúrgica do tumor, mesmo em casos de recidiva (6). A maioria dos pacientes com astrocitomas difusos e anaplásicos eventualmente apresenta retorno da doença, que pode ocorrer no mesmo grau do tumor original ou evoluir com transformação para uma forma de maior grau e refratária ao tratamento. Nesses casos de recorrência, podem ser consideradas combinações de terapias de resgate, incluindo nova cirurgia, radioterapia e quimioterapia, de acordo com os tratamentos previamente realizados (5). Para tumores de tronco cerebral, quando a abordagem cirúrgica não é segura, a radioterapia constitui a principal modalidade terapêutica. A quimioterapia sistêmica pode ser conduzida com diferentes combinações de fármacos. Em situações avançadas, cuidados paliativos exclusivos são frequentemente indicados, especialmente para pacientes com comprometimento neurológico e funcional significativo (6).