



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Voranigo (worasydenib) we wskazaniu:

w leczeniu gwiżdziaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.16

Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

2-HG	2-hydroksyglutaran
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BIRC	komitet niezależnej zaślepionej oceny (ang. <i>blinded independent review committee</i>)
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)
CDA-AMC	(ang. <i>Canadian Drug Agency</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FACT-Br	(ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FM	Fundusz Medyczny
G-BA	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GGN	górną granicą normy
GGT	gammaglutamylotransferazy
HAS	(fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IDH	dehydrogenaza izocytrynianowa (ang. <i>isocitrate dehydrogenase</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	rok życia (ang. <i>life-year</i>)
mR	minimalna odpowiedź na leczenie (ang. <i>minimal response</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	(ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NE	nie osiągnięto (ang. <i>not estimable</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIO	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy

OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
pERC	Ogólnokanadyjska Komisja Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLC	placebo
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
RANO-LGG	zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi w neuroonkologii dla glejaka o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma</i>)
RoB	(ang. <i>risk of bias</i>)
RR	wskaźnik częstości (ang. <i>rate ratio</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	(ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TGR	tempo wzrostu guza (ang. <i>tumor growth rate</i>)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
TTNI	czas do wdrożenia leczenia (ang. <i>time to next intervention</i>)
TTPD	czas do progresji lub przerwania leczenia (ang. <i>time to progression or discontinuation</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WOR	worasydenib

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	9
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	12
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	12
3. Wielkość populacji docelowej.....	13
3.1. Szacowanie wielkości populacji	13
3.1.1. Opis metodyki	13
3.1.2. Wyniki oszacowań	13
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	14
4. Dowody naukowe	15
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
4.2. Opis badań	16
4.2.1. Opis komparatora	17
4.2.2. Opis punktów końcowych	17
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	18
4.4. Ocena jakości badań.....	18
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	18
5. Ocena siły interwencji.....	19
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	19
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	21
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	23
5.4. Podsumowanie siły interwencji	24
6. Ocena wpływu na budżet.....	25
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	25

6.1.1.	Założenia	25
6.1.2.	Wyniki	25
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	26
6.2.1.	Założenia	26
6.2.2.	Wyniki	26
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	26
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	28
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	28
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	29
8.	Źródła.....	31
9.	Załączniki.....	33
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	33
9.2.	Strategia wyszukiwania	35
9.3.	Diagram selekcji publikacji	37
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	38
9.5.	Ocena jakości badań.....	39
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	39
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	40

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Glejak jest nowotworem o niekorzystnym rokowaniu. Aktualne opcje leczenia pacjentów z gwiaździakiem i skąpodrzewiakiem stopnia 2., z obecnością mutacji IDH ograniczają się do leczenia chirurgicznego a następnie zastosowania radio- i chemioterapii. W przypadku niektórych pacjentów po resekcji guza możliwe jest pozostawanie w obserwacji, bez natychmiastowego wdrażania leczenia.
- Obecnie brak jest dostępnych innych terapii celowanych, których zastosowanie mogłoby opóźnić progresję choroby a tym samym wpłynąć na poprawę rokowania w tej grupie chorych. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, komparatorem dla ocenianej technologii jest aktywna obserwacja.

2. Siła interwencji (worasydenib vs placebo) na podstawie badania INDIGO

- Skuteczność (mediana okresu obserwacji: 20,1 mies.):
 - PFS: mediana nie została osiągnięta vs 11,4 mies.; HR=0,35 (95% CI: 0,25; 0,49), $p<0,0001$; prawdopodobieństwo braku zdarzenia (progresji choroby lub zgonu) po 24 mies.: 58,8% vs 26,2%;
 - OS: odnotowano jeden zgon w grupie worasydenibu;
 - wykazano korzyści w zakresie wydłużenia czasu do wdrożenia kolejnej interwencji (TTNI): mediana nie została osiągnięta vs 20,1 miesiąca; HR=0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), $p<0,0001$;
 - zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych (wskaźnik napadów padaczkowych na pacjenta/rok: 18,2 vs 51,2; RR=0,36 (95% CI: 0,14; 0,89), $p=0,026$;
 - zaobserwowano istotne zmniejszenie tempa wzrostu guza (TGR): -1,3% vs +14,4%; różnica=15,9% (95% CI: 12,6; 19,3);
 - jakość życia wg skali FACT-Br była oceniana wysoko na początku badania i była zbliżona w obu grupach. Utrzymała się na wysokim poziomie do końca trwania badania.
- Bezpieczeństwo:
 - SAEs występowały częściej w ramieniu worasydenibu niż placebo (6,6% vs 4,9%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie worasydenib to podwyższony poziom ALT (38,9% vs 14,7%), zmęczenie (32,3% vs 31,9%) oraz podwyższony poziom AST (28,7% vs 8,0%);
 - TRAEs obserwowano częściej w ramieniu interwencji niż placebo (65,3% vs 58,3%);
 - najczęściej zgłaszane TRAEs w grupie worasydenib to podwyższony poziom ALT (36,5% vs 11,0%), podwyższony poziom AST (24,6% vs 5,5%) oraz zmęczenie (21,0% vs 17,8%);
 - zdarzenia niepożądane prowadziły do zmniejszenia dawki leku u 10,8% pacjentów otrzymujących worasydenib i u 3,1% otrzymujący placebo;
 - dotatkowo na podstawie innych źródeł zidentyfikowano obawy dotyczące rakotwórczości stosowania worasydenibu.

3. Jakość dowodów naukowych badania INDIGO

- Badanie III fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - istotna utrata pacjentów z badania;
 - krótki okres obserwacji w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 20,1 miesiąca);
 - brak możliwości wnioskowania o wpływie leczenia worasydenibem na przeżycie całkowite; w 20-miesięcznym okresie obserwacji zaobserwowano 1 zgon;
 - populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności;
 - bezpieczeństwo terapii wymaga potwierdzenia w długoterminowych obserwacjach;
 - brak danych dotyczących leczenia worasydenibem dla młodzieży w wieku 12-21 lat.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 210 (wartość zaokrąglona).
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 210.
- Szacowana populacja w drugim roku: 420.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Voranigo, tabletki powlekane (10 oraz 40 mg); zawartość opakowania: 30 tabl.; GTIN: brak
Substancja czynna	worasydenib
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Voranigo w monoterapii jest wskazany w leczeniu gwiąździaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii. ICD-10: C71 ICD-11: 2A00.0Y, XH2HK4, XH5Y81, XH7K31
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Voranigo u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 40 mg raz na dobę - dla pacjentów ważących co najmniej 40 kg. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów ważących mniej niż 40 kg ze względu na brak danych klinicznych w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Worasydenib jest inhibitorem, który działa na zmutowane enzymy IDH1 oraz IDH2. U pacjentów z gwiąździakiem lub skąpodrzewiakiem, mutacje IDH1 oraz IDH2 prowadzą do nadprodukcji onkogenego metabolitu 2-hydroksyglutaranu (2-HG), co powoduje upośledzenie różnicowania komórek, przyczyniając się do onkogenezy. Hamowanie zmutowanych białek IDH1 i IDH2 przez worasydenib hamuje nieprawidłowe wytwarzanie 2-HG prowadząc do różnicowania komórek nowotworowych i ograniczenia ich proliferacji. Nie przeprowadzono badań przedklinicznych oceniających zdolność worasydenibu do zmniejszania wielkości guza.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XM04
Status leku sierocego	TAK, od 13 stycznia 2023 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek jest oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta (▼), co oznacza, że podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	17 września 2025 r.; EU/1/25/1912/001
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

Źródło: ChPL Voranigo.

Produkt leczniczy Voranigo jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną worasydenib. Wskazany jest do stosowania w leczeniu gwiąździaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego, u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat i starszej, po przebytej interwencji chirurgicznej i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii.

Inhibitory dehydrogenazy izocytrynianowej (ang. *isocitrate dehydrogenase*, IDH) to klasa leków ukierunkowanych molekularnie, które blokują zmutowane formy enzymów IDH1 i IDH2, hamując rozwój guza. Inny lek z tej grupy, iwosydenib, jest zarejestrowany w innych wskazaniach onkologicznych.

Mechanizm działania worasydenibu jest odmienny od mechanizmu działania leków aktualnie stosowanych w ocenianym wskazaniu (chemioterapia).

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Voranigo przeciwwskazania do leczenia worasydenibem obejmują:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciążę – worasydenib stosowany u kobiet w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu;
- karmienie piersią – nie wiadomo, czy worasydenib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku;
- wartość eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² pc. lub konieczność stosowania dializ;
- rzadko występującą dziedziczną nietolerancję galaktozy, brak laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Voranigo diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- potwierdzenie mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132 lub mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 2 (IDH2) R172 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego;
- badanie MRI;
- pełną morfologię i badanie parametrów biochemicznych krwi, w tym ocenę stężenia enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT i gammaglutamylotransferazy – GGT) oraz bilirubiny całkowitej.
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Voranigo, pacjentów podczas leczenia worasydenibem należy monitorować w następujący sposób:

- co dwa tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, następnie raz w miesiącu przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie, jeśli jest to wskazane klinicznie, należy wykonać pełną morfologię i badanie parametrów chemicznych krwi, w tym aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT i GGT). Niektórzy pacjenci mogą wymagać częstszego i ciągłego monitorowania;
- badania obrazowe (MRI) należy wykonywać co 3 miesiące, następnie (od 37. cyklu) co 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co roku.

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Voranigo (worasydenib) został zarejestrowany we wskazaniu: leczenie gwiaździaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego, u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat i starszej, po przebytej interwencji chirurgicznej i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii.

Substancją czynną jest worasydenib. Jest to terapia ukierunkowana molekularnie, działająca poprzez blokowanie zmutowanych form enzymów IDH1 i IDH2, co skutkuje ograniczeniem nadprodukcji onkometabolitu 2-hydroksyglutaranu (2-HG), ułatwiającego wzrost guza.

Voranigo posiada status leku sierocego i podlega dodatkowemu monitorowaniu.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C71 Nowotwór złośliwy mózgu

ICD-11: 2A00.0Y Inne określone glejaki mózgu, XH2HK4 Gwiaździak rozlany z mutacją IDH, XH5Y81 Gwiaździak gemistocytarny (tucznomórkowy), XH7K31 Skąpodrzewiak z mutacją IDH-mutant i delecją 1p/19q

ORPHA: 251595 Gwiaździak rozlany

ORPHA: 251604 Gwiaździak gemistocytarny (tucznomórkowy)

ORPHA: 251627 Skąpodrzewiak

Glejaki to szeroka grupa nowotworów wywodzących się z komórek glejowych. Stanowią ok. 80% pierwotnych złośliwych guzów mózgowia. Glejaki cechują się dużą różnorodnością morfologiczną. Można je podzielić m.in. ze względu na rodzaj komórek glejowych, z których się wywodzą oraz ze względu na stopień złośliwości wg skali WHO. (raport KRN/NIO 2025)

Zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO z 2021 roku, glejaki dzieli się na ograniczone (stopień G1) oraz rozlane i naciekające (stopnie G2-G4). W zależności od rodzaju komórek, z których powstaje guz, wśród glejaków wyróżnia się m.in. gwiaździaki i skąpodrzewiaki. Gwiaździaki (ang. *astrocytoma*) powstają z astrocytów stanowiących tkankę podporową mózgu. Skąpodrzewiaki (ang. *oligodendroglioma*) natomiast wywodzą się z oligodendrocytów, czyli komórek wytwarzających osłonkę mielinową, która izoluje włókna nerwowe. Zarówno w przypadku gwiaździaków jak i skąpodrzewiaków możliwe jest występowanie mutacji genów IDH1/2 (gen kodujący enzym dehydrogenazę izocytrynianową), co wpływa na rozwój choroby i odpowiedź na leczenie. Częstość występowania mutacji IDH w przypadku glejaków stopnia 2. wynosi ok. 86% (Weidl 2025).

Rokowanie w przypadku glejaków pozostaje niekorzystne, jednak zależy od wielu czynników, m.in. stopnia złośliwości guza, wrażliwości na chemioterapię, możliwości radykalnej resekcji, cech molekularnych guza. Glejaki z mutacją IDH cechują się lepszym rokowaniem niż w porównaniu z glejakami bez mutacji (ang. *IDH-wildtype*). Mediana czasu przeżycia w przypadku glejaków stopnia 2. wynosi 7-10 lat i >10-15 lat, odpowiednio dla gwiaździaka i skąpodrzewiaka. (wytyczne ESMO 2014)

W USA średnia częstość występowania glejaków, skorygowana o wiek, wynosi 5,95 na 100 000 osób/rok. Częstość występowania glejaków z mutacją IDH (gwiaździak lub skąpodrzewiak) wynosi ok. 0,80 na 100 000 osób/rok, z niewielką przewagą gwiaździaków. (Bent 2023) W Polsce w 2022 r. odnotowano 2 375 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe mózgu, z czego najczęściej rozpoznawany typ morfologiczny stanowiły glejaki – ponad 75% przypadków (1 783 zachorowań). Biorąc jednak pod uwagę niską jakość raportowanych danych oraz znaczące braki w określeniu typu nowotworu w niektórych województwach, należałoby się spodziewać większego udziału glejaków wśród złośliwych guzów mózgu. Wśród potwierdzonych przypadków glejaka, 12,8% stanowiły glejaki stopnia G2 (228 przypadków). (raport KRN/NIO 2025)

Objawy kliniczne nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru jego wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii). Objawy dzieli się na ogólne, do których należą oznaki podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe, oraz symptomy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe). (wytyczne PTOK 2014)

Postępowanie różni się w zależności od rodzaju nowotworu i obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię, w niektórych przypadkach również leczenie biologiczne.

Obecnie brak jest zarejestrowanych innych terapii do stosowania w leczeniu rozlanych glejaków z mutacją IDH, stopnia 2. Aktualnie podejście terapeutyczne obejmuje resekcję guza, a następnie radioterapię i/lub chemioterapię lub alternatywnie aktywną obserwację, która ma zastosowanie w przypadku pacjentów z glejakami stopnia 2., z mutacją IDH, którzy nie wymagają natychmiastowego wdrożenia chemio- i radioterapii.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 grudnia 2025 r., a zaktualizowano w dniu 12 lutego 2026 r. Przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki Google stosując słowa kluczowe: *glioma, glioblastoma, astrocytoma, oligodendroglioma, guidelines, recommendation*. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu gwałtownego lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Pośród odnalezionych wytycznych dwa dokumenty NCCN 2025 (wersja 3.2025) oraz ASCO-SNO 2025 uwzględniają ocenianą technologię w schematach leczenia pacjentów z gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH. Wytyczne EANO 2021 oraz PTOK 2014 nie odnoszą się do worasydenibu. Należy jednak zaznaczyć, że zostały opublikowane przed datą dopuszczenia produktu leczniczego Voranigo na terenie Unii Europejskiej.

Wytyczne NCCN 2025 rekomendują stosowanie worasydenibu u pacjentów gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH1 lub IDH2 (oraz, w przypadku skąpodrzewiaka, z towarzyszącą kodecją 1p/19q) w ramach leczenia adjuwantowego, jako opcję preferowaną, u chorych po przebytej interwencji chirurgicznej, u których radio- i chemioterapia nie są preferowanymi metodami leczenia. Worasydenib jest rekomendowany zarówno w przypadku chorych w lepszym stanie ogólnym (KPS ≥ 60), bez choroby resztkowej lub mierzalnej choroby (kategoria 2A), jak również w przypadku chorych z chorobą resztkową, mierzalną chorobą lub nawrotem po interwencji chirurgicznej (kategoria 1). W przypadku chorych w gorszym stanie ogólnym (KPS < 60) worasydenib został wskazany jako opcja leczenia w określonych przypadkach.

Wytyczne ASCO-SNO 2025 wskazują, że w przypadku niektórych pacjentów z gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH oraz kodecją 1p19q (np. osób z korzystnymi czynnikami prognostycznymi tj. całkowita resekcja, młodszy wiek), po przebytej interwencji chirurgicznej, radioterapia i chemioterapia mogą zostać odroczone do momentu wystąpienia radiologicznej lub objawowej progresji choroby. U ww. chorych można zastosować worasydenib (jakość dowodów: wysoka; siła zaleceń: warunkowe).

Wytyczne EANO 2021 u pacjentów z gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH zalecają resekcję chirurgiczną guza a następnie obserwację (ang. *wait-and-see*) lub radioterapię a następnie chemioterapię (schemat PCV lub chemioradioterapię z temozolomidem). W przypadku pacjentów ze skąpodrzewiakiem stopnia 2, z mutacją IDH i kodecją 1p/19q zaleca się obserwację, a następnie radioterapię i chemioterapię (schemat PCV). Podobnie, polskie wytyczne PTOK 2014 wskazują, że postępowanie terapeutyczne w przypadku glejaków stopnia 2. obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię (w grupie pacjentów wysokiego ryzyka) oraz chemioterapię, którą można rozważyć w przypadku skąpodrzewiaka, zwłaszcza u chorych z utratą heterozygotyczności 1p/19q. Zalecany jest schemat PCV lub monoterapia (lomustyna lub karmustyna).

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Voranigo i substancja czynna worasydenib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak dostępnych opcji leczenia pacjentów z glejakiem stopnia 2., z mutacją IDH; aktualne postępowanie obejmuje maksymalną bezpieczną resekcję guza a następnie radio- i/lub chemioterapię lub alternatywnie aktywną obserwację (u chorych nie wymagających natychmiastowego wdrożenia chemioradioterapii);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: leczenie chirurgiczne, aktywna obserwacja, inhibitor IDH: **worasydenib** (alternatywnie iwosydenib w przypadku braku tolerancji worasydenibu), radioterapia, badania kliniczne, radioterapia, chemioterapia (temozolomid, lomustyna/karmustyna lub schemat PCV), leczenie paliatywne/BSC;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.³ we wskazaniu: nowotwór złośliwy mózgu (ICD-10: C71) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, hydroksykarbamid, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Glejak jest nowotworem o niekorzystnym rokowaniu. Należy do grupy nowotworów ośrodkowego układu nerwowego cechującej się dużym zróżnicowaniem morfologicznym. Aktualne opcje leczenia pacjentów z gwiaździakiem i skąpodrzewiakiem stopnia 2., z obecnością mutacji IDH ograniczają się do leczenia chirurgicznego a następnie zastosowania radio- i chemioterapii. W przypadku niektórych pacjentów po resekcji guza możliwe jest pozostawanie w obserwacji, bez natychmiastowego wdrażania leczenia. Na chwilę obecną brak jest dostępnych terapii celowanych, których zastosowanie mogłoby opóźnić progresję choroby a tym samym wpłynąć na poprawę rokowania w tej grupie chorych. Wyzwaniem w leczeniu pacjentów z glejakiem jest fakt, że dostępne opcje leczenia farmakologicznego sprowadzają się głównie do chemioterapii a większość cytostatyków posiada ograniczoną zdolność przekraczania bariery krew-mózg.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, komparatorem dla ocenianej technologii jest aktywna obserwacja.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 09.02.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Voranigo jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu gwałtownego lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii.

Do oszacowania nowych przypadków glejaka stopnia 2. z mutacją IDH rocznie posłużono się danymi z KRN 2025⁴, zgodnie z którym w 2022 r. odnotowano 2375 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe mózgu, z czego 75% to glejaki (1783 przypadki). Prawie 98% zdiagnozowanych glejaków rozpoznano wśród pacjentów powyżej 20 r.ż. Spośród zachorowań na glejaki 12,8% przypadków było stopnia 2. (228 przypadków). Ponadto zgodnie z publikacją Weidl 2025⁵ częstość występowania mutacji IDH w przypadku glejaków stopnia 2. wynosi ok. 86%. Liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe mózgu w latach 2024-2029 prognozowano przy pomocy trendu liniowego na podstawie liczby zachorowań w 2022 i 2023 r. (KRN⁶). Zachorowania na glejaka stopnia 2. z mutacją IDH na rok w latach 2025-2029 oszacowano na podstawie powyższych założeń.

Tabela 2. Prognozowane zachorowania na glejaka stopnia 2. z mutacją IDH na rok w latach 2025-2029 (zapadalność)

Rok	2025	2026	2027	2028	2029	Średnia
Liczba chorych	208	213	217	221	225	211

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W związku z brakiem danych odnośnie liczby pacjentów z gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172 w wieku 12 lat i starszej, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii, założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

W ramach analizy scenariuszy przyjęto +/-20% populacji wyjściowej jako wariant minimalny i maksymalny.

Tabela 3. Szacowana wielkość populacji docelowej dla leku Voranigo

Wariant	I rok	II rok
Minimalny (-20%)	168	336
Optymalny	210	420
Maksymalny (+20%)	252	504

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 210 (210-230; wartość zaokrąglona).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 210 (170-250; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 420 (340-500; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

⁴ Raport Nowotkowy złośliwe mózgu analiza epidemiologiczna, KRN 2025 https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-09/raport_nowotkowy_zlosliwe_mozgu_analiza_epidemiologiczna.pdf [dostęp: 17.12.2025].

⁵ Weidl D., et.al., Epidemiology of WHO grade 2 and grade 3 gliomas from 2009 to 2021 in Germany, Journal of Neuro-Oncology (2025) 174:391–400 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-025-05068-z> [dostęp: 17.12.2025].

⁶ <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 17.12.2025].

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków została oszacowana na 210 (210-230) osób rocznie. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 210 (170-250) osób. W trakcie drugiego roku populacja docelowa wyniesie ok. 420 (340-500) osób. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 27,7 miesiąca. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna lub do wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących worasydenibu we wskazaniu: leczenie gwałtownego lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15 grudnia 2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli i młodzież w wieku ≥12 lat z gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	worasydenib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące vorasidenib z placebo (INDIGO). Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
INDIGO (Mellinghoff 2023) NCT04164901 Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Agios Pharmaceuticals / Servier	Badanie: – wieloośrodkowe, – dwuramienne, – z randomizacją (1:1), – III fazy, – podwójnie zaślepione, – typ hipotezy: <i>superiority</i> , – ze stratyfikacją*, – dopuszczalny <i>cross-over</i> (pacjenci przypisani do grupy placebo mogli być przeniesieni do grupy otrzymującej vorasidenib po udokumentowanej progresji choroby), – mediana okresu obserwacji: 14 m-cy (data odcięcia: 6 września 2022 r.), 20,1 m-ca (data odcięcia: 7 marca 2023 r.).	Pacjenci z gwiaździakiem lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH1 lub IDH2, z obecną chorobą resztkową lub nawrotową (nieulegającą wzmocnieniu kontrastowemu), u których właściwe było przyjęcie strategii obserwacji (ang. <i>watch and wait</i>) - wiek: ≥ 12 lat, masa ciała: ≥ 40 kg; - przebyta co najmniej jedna interwencja chirurgiczna; - brak wcześniejszej radio- lub chemioterapii. Charakterystyka populacji badanej (WOR vs PLC): - średnia wieku: 40,9 vs 39,8 lat; - mężczyźni: 60,1 vs 52,8%; - rasa biała: 74,4 vs 81%; - podtyp histologiczny: gwiaździak: 47,6 vs 48,5%; skąpodrzewiak: 52,4 vs 51,5%; - mutacja IDH1: 97 vs 93,3%; mutacja IDH2: 3 vs 6,7%; - towarzysząca kodelecja 1p/19q: 52,4 vs 51,5%. Liczba pacjentów Łącznie: N=331 Interwencja: n=168 Komparator: n=163	Interwencja: Worasidenib (WOR) Podawany doustnie, w postaci tabletek; dawkowanie: 40 mg raz dziennie; cykle 28-dniowe Komparator: Placebo (PLC)	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); ocena radiograficzna. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), - jakość życia wg skali wg skali FACT-Br (ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain</i>), - czas do wdrożenia leczenia (ang. <i>time to next intervention</i>, TTNI), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>, OR), - tempo wzrostu guza (ang. <i>tumor growth rate</i>, TGR), - bezpieczeństwo.

*ze względu na towarzyszącą kodelecję 1p/19q oraz wyjściową wielkość guza (≥ 2 cm lub < 2 cm)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Voranigo [dostęp: 16.12.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 16.12.2025], Mellinghoff IK et al.; INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. N Engl J Med. 2023 Aug 17;389(7):589-601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37272516; PMCID: PMC11445763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272516/> [dostęp: 18.12.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie INDIGO:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (OS) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty odcięcia;
- przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**; zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia potwierdzonej radiograficznie progresji choroby ocenionej według zmodyfikowanych kryteriów RANO-LGG przez BIRC lub zgonu z dowolnej przyczyny – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;
 - przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badacza;
- jakości życia
 - ocena jakości życia wg skali FACT-Br;
- czasu do kolejnej interwencji (TTNI) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej terapii przeciwnowotworowej (w tym leczenia worasydenibem w grupie placebo) lub zgon z dowolnej przyczyny;
- wyleczenia:
 - brak;
- zastępczych punktów końcowych:
 - tempo wzrostu guza (TGR) – zdefiniowane jako procentowa zmiana objętości guza w trakcie leczenia, oceniane co 6 miesięcy;
 - najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *best overall response*, BOR);
 - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR) i częściowa odpowiedź (ang. *partial responses*, PR) – zdefiniowane jako BOR w postaci CR lub PR, oceniane przez BIRC zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RANO-LGG;
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) – zdefiniowany jako BOR w postaci CR, PR lub minimalnej odpowiedzi (mR), oceniana przez BIRC zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w neuroonkologii dla glejaków niskiego stopnia (RANO-LGG);
 - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej CR, PR lub mR, ocenianej przez BIRC zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RANO-LGG;
 - czas do CR + PR – zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej CR lub PR u pacjentów, u których wystąpiła CR lub PR, oceniana przez BIRC zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RANO-LGG;
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) – zdefiniowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej CR, PR lub mR do zgonu z dowolnej przyczyny lub pierwszej potwierdzonej radiograficznie progresji choroby, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;
 - czas trwania CR + PR – zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej CR lub PR do zgonu z dowolnej przyczyny lub pierwszej potwierdzonej radiograficznie progresji choroby, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;
- bezpieczeństwa:
 - odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Voranigo przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. ChPL Voranigo nie odnosi się do oceny stanu sprawności pacjentów. Co więcej, w kryteriach wykluczenia z badania zawarta jest informacja o wykluczeniu pacjentów z cechami wysokiego ryzyka lub z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Przeprowadzona ocena wiarygodności badania rejestracyjnego INDIGO, przy użyciu narzędzia RoB, wskazuje na „pewne zastrzeżenia” w odniesieniu do ogólnego ryzyka błędu systematycznego. Powyższe wynika z oceny w domenie odnoszącej się poprawności procesu randomizacji, która może budzić pewne zastrzeżenia z uwagi na występujące różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami, np. w odniesieniu do odsetka mężczyzn (60,1 vs 52,8% odpowiednio w grupie vorasydenibu vs placebo) lub regionu geograficznego – Ameryka Południowa (51,2 vs 65,6% odpowiednio w grupie vorasydenibu vs placebo).

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- INDIGO (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie z randomizacją, fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania vorasydenibu u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z gwałtownym lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH1 lub IDH2, z obecną chorobą resztkową lub nawrotową (nieulegającą wzmocnieniu kontrastowemu), u których właściwe było przyjęcie strategii obserwacji (niewymagających wdrożenia natychmiastowego leczenia).

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego zidentyfikowano publikację Mellinghoff 2023, opisującą wyniki badania rejestracyjnego INDIGO.

W badaniu rejestracyjnym INDIGO ogólne ryzyko błędu systematycznego, według narzędzia RoB, oceniono jako „pewne zastrzeżenia”.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego INDIGO.

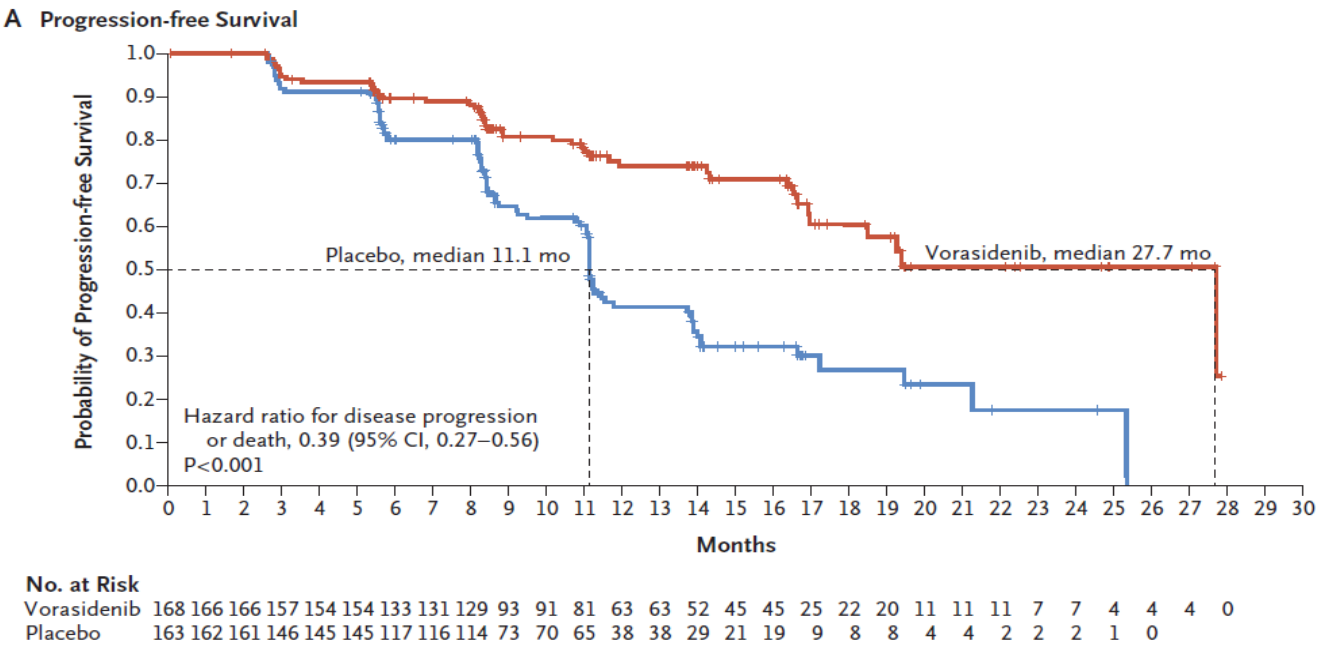
Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w grupie leczonej vorasydenibem w porównaniu do placebo. Korzyści z leczenia potwierdzono niezależnie od obecności kodelecji 1p19q (dla daty odcięcia 6 września 2022 r. w subpopulacji pacjentów z kodelecją 1p19q: HR=0,32 (95% CI:0,18; 0,57); bez kodelecji 1p19q HR=0,47 (95% CI: (0,29; 0,75). (Tabela 6, Wykres 1, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**)

Tabela 6. Wyniki dla skuteczności klinicznej vorasydenibu – PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy)

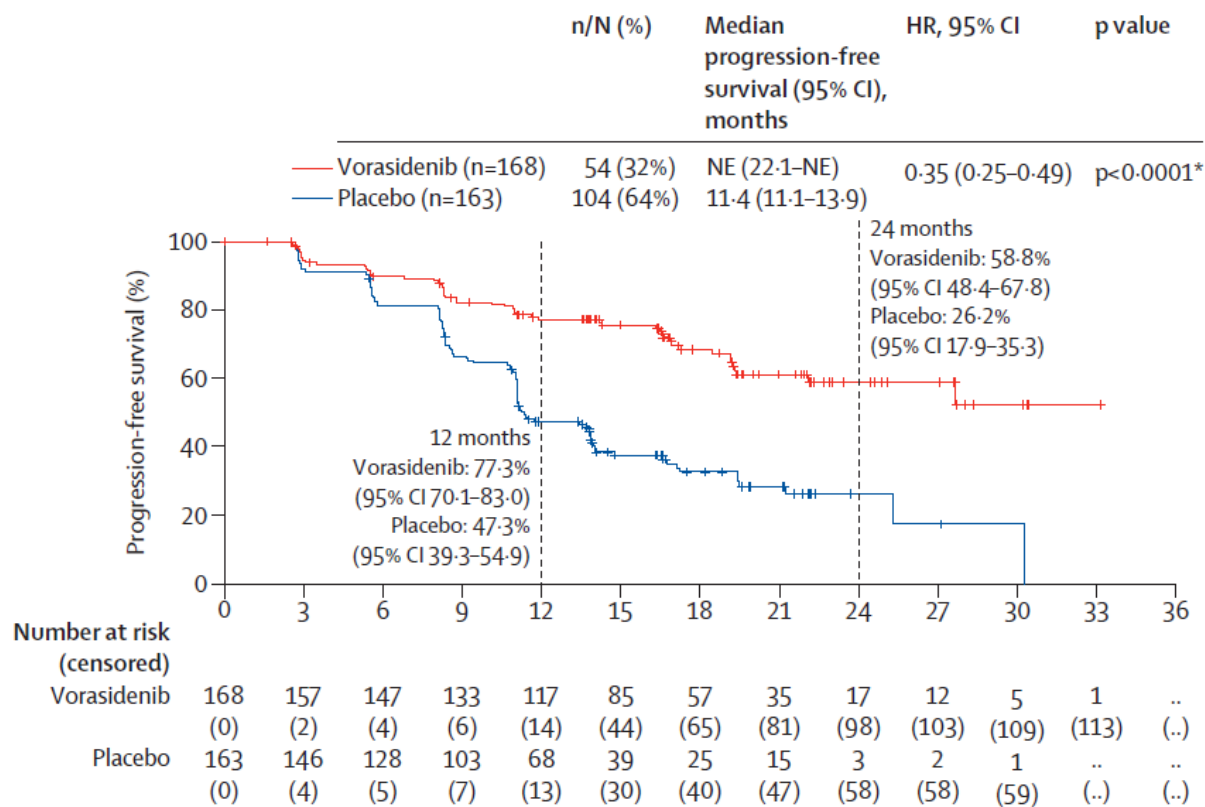
Parametr		Worasydenib, n=168	Placebo, n=163	Parametr względny
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
Data odcięcia: 6.09.2022 r.				
Mediana, miesiące		27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)	HR=0,39 (95% CI: 0,27; 0,56) p<0,001*
Liczba zdarzeń, n (%)	progresja choroby	47 (28,0)	88 (54,0)	
	zgon	0	0	
Data odcięcia: 7.03.2023 r.				
Mediana, miesiące		NE (22,1; NE)	11,4 (11,1; 13,9)	HR=0,35 (95% CI: 0,25; 0,49), p<0,0001
Liczba zdarzeń, n (%)	progresja choroby	54 (32,1**)	104 (63,8**)	
	zgon	0	0	
Prawdopodobieństwo braku zdarzenia		58,8%	26,2%	

*Wartość p=0,000000067; **Obliczenia własne Agencji
CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) – nie osiągnięto; HR (ang. *hazard ratio*) – ryzyko względne
Źródło: EPAR Voranigo.



Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS

Data odcięcia: 06.09.2022 r.
Źródło: Mellingshoff 2023.



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS

Data odcięcia: 07.03.2023 r.
Źródło: Cloughesy 2025.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych wskazują na istotne statystycznie korzyści z leczenia worasydenibem w porównaniu do placebo w zakresie czasu do wdrożenia kolejnej interwencji oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Odnotowano również istotne korzyści z leczenia worasydynibem w porównaniu do placebo w zakresie wskaźnika napadów padaczkowych oraz ograniczenia tempa wzrostu guza (TGR). W żadnej z porównywanych grup nie odnotowano zgonów. Jakość życia wg skali FACT-Br była oceniana wysoko na początku badania i była zbliżona w obu grupach. Utrzymała się na wysokim poziomie do końca trwania badania. (Tabela 7)

Tabela 7. Wyniki dla skuteczności klinicznej worasydenibu – pozostałe, kluczowe punkty końcowe

Parametr	Worasydenib, n=168	Placebo, n=163	Parametr względny / bezwzględny
Data odcięcia: 6.09.2022 r.			
Przeżycie całkowite (OS)			
Zgon	0	0	
Czas do kolejnej interwencji (TTNI)			
Mediana, miesiące	NE (NE; NE)	17,8 (15,0; NE)	HR=0,26 (95% CI: 0,15; 0,43) p<0,001*
Liczba zdarzeń, n (%)	Pierwsze leczenie przeciwnowotworowe (za wyjątkiem cross-over)	19 (11,3)	58 (35,6)
	Cross-over do worasydenibu	-	52 (31,9)
Tempo wzrostu guza (TGR), średnia zmiana co 6 mies.	-2,5% (95% CI, -4,7; -0,2)	13,9% (95% CI: 11,1; 16,8)	

Parametr	Worasydenib, n=168	Placebo, n=163	Parametr względny / bezwzględny
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (BOR)			
Całkowita odpowiedź, n(%)	0	0	
Częściowa odpowiedź, n(%)	2 (1,2)	0	
Niewielka odpowiedź, n(%)	16 (9,5)	4 (2,5)	
Choroba stabilna, n(%)	139 (82,7)	144 (88,3)	
Progresja choroby, n(%)	10 (6,0)	14 (8,6)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)			
Liczba zdarzeń, n(%)	18 (10,7)	4 (2,5)	OR=4,88 (95% CI: 1,56; 15,25)
Data odcięcia: 7.03.2023 r.			
Przeżycie całkowite (OS)			
Zgon	1	0	
Czas do kolejnej interwencji (TTNI)			
Mediana, miesiące	NE (NE; NE)	20,1 (17,5; 27,1)	HR=0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), p<0,0001
Tempo wzrostu guza (TGR), średnia zmiana co 6 mies.	-1,3% (95% CI: -3,2; 0,7)	14,4% (95% CI: 12,0; 16,8)	Różnica=15,9% (95% CI: 12,6; 19,3)
Jakość życia, średnia liczba pkt wg FACT-Br (SD); wartość wyjściowa → wartość końcowa	158,2 (26,4) → 154,2 (29,8)	158,8 (23,3) → 153,2 (29,4)	
Wskaźnik napadów padaczkowych na osobę/rok	18,2 (95% CI: 8,4; 39,5)	51,2 (95% CI: 22,9; 114,8)	RR=0,36 (95% CI: 0,14; 0,89), p=0,026
Analiza w podgrupach	skąpodrzewiak** (95% CI: 2,9; 33,2)	71,1 (95% CI: 25,8; 196,3)	RR=0,14 (95% CI: 0,05; 0,4), p=0,0005
	gwiazdziak** (95% CI: 9,6; 36,3)	20,5 (95% CI: 9,7; 43,1)	RR=0,91 (95% CI: 0,4; 2,1), p=0,83

*Wartość p=0,000000019; **Analiza w podgrupach obejmuje 172 pacjentów ze skąpodrzewiakiem i 159 pacjentów z gwiazdziakiem

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; NE (ang. *not estimable*) – nie osiągnięto; HR (ang. *hazard ratio*) – ryzyko względne; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe; RR (ang. *rate ratio*) – wskaźnik częstości

Źródło: EPAR Voranigo, Mellinshoff 2023, Cloughesy T., et.al., Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Oncol 2025; 26: 1665–75 [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(25\)00472-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(25)00472-3/abstract) [dostęp: 18.12.2025]. (publikacja zidentyfikowana na podstawie ClinicalTrials.gov).

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie wyników badania rejestracyjnego 3 fazy – INDIGO. Podstawowa data odcięcia danych badania INDIGO przypadła na 6 września 2022 r., natomiast data odcięcia z przedłużonej obserwacji na 7 marca 2023 r.

Ponadto zintegrowana populacja bezpieczeństwa obejmuje dane dla pacjentów leczonych worasydenibem w badaniu rejestracyjnym INDIGO (w dawce 40 mg) (data odcięcia 06.09.2022 r.) od momentu randomizacji jak i pacjentów po *cross-over*, oraz dane z badań wspierających: badania AG120-881-C-001 (50 mg worasydenibu) (data odcięcia danych 30.05.2022 r.) oraz badania AG881-C-002 (50 mg worasydenibu) (data odcięcia danych 17.10.2022 r.).

Tabela 8. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa worasydenibu

Parametr	Badanie INDIGO [^]			Zintegrowana populacja bezpieczeństwa ^{**}
	Worasydenib, n=167	Placebo, n=163	Worasydenib po <i>cross-over</i> *, n=52	Worasydenib, n=244
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	94,6%	93,3%	76,9%	91,4%

Parametr	Badanie INDIGO [^]			Zintegrowana populacja bezpieczeństwa ^{**}
	Worasydenib, n=167	Placebo, n=163	Worasydenib po cross-over*, n=52	Worasydenib, n=244
TEAEs stopnia ≥ 3 .	22,8%	13,5%	11,5%	23,0%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	65,3%	58,3%	44,2%	61,9%
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	6,6%	4,9%	7,7%	9,4%
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	3,6%	1,2%	1,9%	3,3%
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	10,8%	3,1%	3,8%	9,0%
TEAEs prowadzące do śmierci	0	0	0	0
Najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie worasydenibu				
Podwyższony poziom ALT	38,9%	14,7%	26,9%	37,3%
Zmęczenie	32,3%	31,9%	17,3%	38,9%
Podwyższony poziom AST	28,7%	8,0%	17,3%	26,6%
Najczęściej zgłaszane TRAEs w grupie worasydenibu				
Podwyższony poziom ALT	36,5%	11,0%	19,2%	33,2%
Podwyższony poziom AST	24,6%	5,5%	13,5%	22,5%
Zmęczenie	21,0%	17,8%	11,5%	20,1%

[^] data odcięcia danych: 06.09.2022 r.

* Obejmuje dane od pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, a następnie przeszli do grupy otrzymującej 40 mg worasydenibu raz dziennie w badaniu INDIGO. Uwzględniono wyłącznie dane po przejściu do grupy interwencji.

** Obejmuje dane od pacjentów leczonych worasydenibem w dawce 40 mg raz dziennie w badaniu AG881-C-004 (INDIGO), dane od pacjentów leczonych worasydenibem w dawce 40 mg raz dziennie po cross-over w badaniu AG881-C-004, dane od pacjentów, którym podawano 50 mg worasydenibu raz dziennie w badaniu AG120-881-C-001, oraz dane od pacjentów z glejakiem, którym podawano 50 mg worasydenibu raz dziennie w badaniu AG881-C-002.

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: EPAR Voranigo.

Tabela 9. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa worasydenibu – przedłużona obserwacja z badania INDIGO (data odcięcia danych 07.03.2023 r.)

Parametr	Worasydenib, n=167	Placebo, n=163
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	99%	95%
TEAEs stopnia ≥ 3 .	27%	16%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	69%	62%
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	12%	6%
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	4%	1%
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	11%	4%
TEAEs prowadzące do śmierci	0	0

Źródło: Cloughesy 2025.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR istnieją obawy dotyczące potencjalnego ryzyka rakotwórczości związanego ze stosowaniem worasydenibu. Dostępne dane w zakresie bezpieczeństwa są niewystarczające. Z tego względu nie można wykluczyć ryzyka rakotwórczości u ludzi. W trwającym 13 tygodni badaniu na zwierzętach (małpy) zaobserwowano rozrost komórek Kupffera. Ponadto wyniki badań toksyczności na szczurach wskazywały na zaburzenia hormonalne. Uzyskane wyniki mogą sugerować potencjalne ryzyko rakotwórczości.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 16.12.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Voranigo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 16.12.2025 r. dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Voranigo. Zidentyfikowano 122 przypadki zdarzeń niepożądanych, z czego 40 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej zdarzeń dotyczyło:

- nieprawidłowych wyników badań (60 przypadków), w tym: podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (23) oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (19);
- zaburzeń układu nerwowego (33 przypadki), w tym: napad padaczkowy (14) oraz ból głowy (10);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (27 przypadków), w tym: zmęczenie (16) oraz nieskuteczność leku (5);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (19 przypadków), w tym: nudności (10) oraz biegunka (7).

W bazie EudraVigilance⁹ do dnia 16.12.2025 r. odnotowano 12 przypadków podejrzeń działań niepożądanych raportowanych dla leku Voranigo, dotyczących głównie:

- zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (5 przypadków), w tym: cytoliza wątrobową (2) oraz uszkodzenie wątroby spowodowane lekami (2);
- nieprawidłowych wyników badań (3 przypadki), w tym: podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (1) oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (1);
- zaburzeń układu nerwowego (3 przypadki), w tym: napad padaczkowy (1) oraz uogólniony napad toniczno-kloniczny (1);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (2 przypadki), w tym: gruczolakorak jelita grubego (1) oraz przerzutowy rak piersi (1).

W bazie VigiAccess¹⁰ prowadzonej przez WHO, do dnia 16.12.2025 r. odnotowano 567 przypadków potencjalnych działań niepożądanych leku Voranigo (worasydenib). Najwięcej dotyczyło:

- nieprawidłowych wyników badań (262 przypadki), w tym: podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (175) oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (128);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (99 przypadków), w tym: zmęczenie (43) oraz osłabienie (18);
- zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (95 przypadków), w tym: cytoliza wątrobową (33) oraz hepatotoksyczność (33);
- zaburzeń układu nerwowego (83 przypadki), w tym: napad padaczkowy (25) oraz ból głowy (22).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Istotna utrata pacjentów z badania (do badania włączono 331 pacjentów: 168 w grupie worasydenibu i 163 w grupie placebo; utrata dotyczyła 36 pacjentów w grupie worasydenibu oraz 68 w grupie placebo; u 59 pacjentów z grupy placebo stwierdzono progresję choroby, u 52 z nich wdrożono leczenie worasydenibem).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 20,1 miesiąca) – krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Brak możliwości wnioskowania o wpływie leczenia worasydenibem na przeżycie całkowite; w 20-miesięcznym okresie obserwacji zaobserwowano 1 zgon.
- Istotnie statystycznie korzyści w zakresie zmniejszenia liczby napadów padaczkowych zaobserwowano wyłącznie u pacjentów ze skąpodrzewiakiem; nieznany jest mechanizm leżący u podstaw zaobserwowanych różnic w porównaniu do pacjentów z gwiaździakiem.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności (wynik wg skali Karnofsky'ego $\geq 80\%$).

⁷ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 16.12.2025].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.12.2025].

⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.12.2025].

¹⁰ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.12.2025].

- Bezpieczeństwo terapii wymaga potwierdzenia w długoterminowych obserwacjach. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Voranigo, wyniki badań na zwierzętach mogą sugerować potencjalne ryzyko rakotwórczości (szczególnie dla wątroby).
- Brak danych dotyczących leczenia worasydenibem dla młodzieży w wieku 12-21 lat (brak pacjentów poniżej 21 r.ż. w ramieniu interwencji).

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

Wyniki badania z randomizacją, kontrolowanego placebo, fazy III potwierdzają korzyści z leczenia worasydenibem w populacji pacjentów z gwiaździakiem lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub mutacją IDH2 R172, którzy przeszli zabieg chirurgiczny i nie wymagali natychmiastowego wdrożenia chemioterapii ani radioterapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 20,1 miesiąca.

Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu interwencji a w ramieniu placebo wynosiła 11,4 miesiąca (HR=0,35 (95% CI: 0,25; 0,49)). Prawdopodobieństwo braku zdarzenia (brak progresji choroby lub zgonu) po 24 miesiącach w grupie worasydenibu wynosiło 58,8% i było wyższe niż w grupie placebo (26,2%).

Odnotowano jeden zgon w grupie worasydenibu.

Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych wykazała, że w ramieniu worasydenibu czas do wdrożenia kolejnej interwencji (TTNI) był istotnie dłuższy niż w grupie placebo. W ramieniu interwencji mediana nie została osiągnięta a w grupie placebo wynosiła 20,1 miesiąca (HR=0,25 (95% CI: 0,16; 0,40)). Wykazano również istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych (wskaźnik napadów padaczkowych na pacjenta/rok: 18,2 vs 51,2 odpowiednio w grupie WOR vs PLC; RR=0,36 (95% CI: 0,14; 0,89)). Ponadto, terapia worasydenibem była związana z istotnym zmniejszeniem tempa wzrostu guza: -1,3% vs +14,4%, odpowiednio w grupie WOR vs PLC; Różnica=15,9% (95% CI: 12,6; 19,3).

Jakość życia wg skali FACT-Br była oceniana wysoko na początku badania i była zbliżona w obu grupach. Utrzymała się na wysokim poziomie do końca trwania badania.

Podsumowując, wykazano przewagę leczenia worasydenibem względem placebo, m.in. w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka progresji choroby, wydłużenia czasu do wdrożenia kolejnej interwencji, zmniejszenia częstości napadów padaczkowych oraz zmniejszenia tempa wzrostu guza.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Zintegrowane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania worasydenibu obejmują dane pacjentów z trzech badań klinicznych (INDIGO, AG120-881-C-001 oraz AG881-C-002). Poniżej podsumowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania rejestracyjnego INDIGO.

TEAEs wystąpiły z podobną częstością w obu ramionach (worasydenib 94,6% vs placebo 93,3%). TEAEs, które były najczęściej zgłaszane w ramieniu interwencji obejmowały (w porównaniu z placebo) podwyższony poziom ALT (38,9% vs 14,7%), zmęczenie (32,3% vs 31,9%) oraz podwyższony poziom AST (28,7% vs 8,0%).

SAEs zgłoszono u 6,6% pacjentów w grupie worasydenibu i u 4,9% pacjentów w grupie placebo.

TRAEs obserwowano częściej w ramieniu interwencji niż placebo (65,3% vs 58,3%). TRAEs, które najczęściej zgłaszano w grupie otrzymującej worasydenib (w porównaniu z grupą placebo), to podwyższony poziom ALT (36,5% vs 11,0%), podwyższony poziom AST (24,6% vs 5,5%) oraz zmęczenie (21,0% vs 17,8%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki leku u 10,8% pacjentów otrzymujących worasydenib i u 3,1% otrzymujących placebo.

Na dzień 7 marca 2023 r. (przedłużona data odcięcia danych) TEAEs wystąpiły u 99% pacjentów w grupie interwencji oraz u 95% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Ogólny profil bezpieczeństwa worasydenibu nie zmienił się w trakcie dłuższego okresu obserwacji.

Ponadto na podstawie wyników badań przedklinicznych istnieją obawy dotyczące potencjalnego ryzyka rakotwórczości związanej ze stosowaniem worasydenibu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są niewystarczające do jednoznacznego wnioskowania, nie można jednak wykluczyć ryzyka rakotwórczości u ludzi.

Podsumowując, analiza bezpieczeństwa terapii worasydenibem wskazuje, że najczęściej występujące działania niepożądane obejmują podwyższony poziom ALT i AST.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Voranigo: „Zalecana dawka produktu Voranigo u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 40 mg raz na dobę – dla pacjentów ważących co najmniej 40 kg. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów ważących mniej niż 40 kg ze względu na brak danych klinicznych w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia”.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt leku.
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Voranigo.
- W badaniu rejestracyjnym mediana PFS wyniosła 27,7 miesiąca (data odcięcia danych: 6.09.2022 r.).
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj. 08.01.2026 r., dane o cenie leku Voranigo były dostępne [REDACTED] Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 08.01.2026 r.

Tabela 10. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2119	Tabela nr 004/A/NBP/2026 z dnia 2026-01-08
Dawka zalecana leku Voranigo na podanie [mg]	40	ChPL Voranigo
Cena worasydenib za 1 mg [PLN]	[REDACTED]	EURIPID

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 11. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5=2×3×4
Worasydenib	40	365	[REDACTED]	[REDACTED]
			Koszt roczny	[REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. [REDACTED] PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Voranigo) wyniesie ok. [REDACTED] PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Voranigo) ok. [REDACTED] PLN.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 12. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	210	min	170	420	min	340
		max	250		max	500
Koszt leku	[REDACTED]	min	[REDACTED]	[REDACTED]	min	[REDACTED]
		max	[REDACTED]		max	[REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Voranigo we wskazaniu leczenia gwiaździka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 15-16.12.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Voranigo, worasydenib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;

- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla leku Voranigo. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy															
Canada's Drug Agency (CDA-AMC) Kanada 2025 Link/Link	Populacja: pacjenci z gwardziakiem lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii lub chemioterapii po interwencji chirurgicznej. Interwencja: worasydenib. Komparator: aktywna obserwacja. Typ analizy: model użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis, CUA</i>), model mikrosymulacyjny. Instrument ryzyka: dzielenia ryzyka: brak. Perspektywa: Płatnik publiczny opieki zdrowotnej w Kanadzie; perspektywa społeczna. Horyzont czasowy: 60 lat (dożywności). Źródła danych klinicznych: • Badanie INDIGO.	worasydenib vs aktywna obserwacja	Oszacowania wnioskodawcy <u>Założenia analizy</u> • Cena worasydenibu: 399,17 CAD (≈1 040,08 PLN*) za op. 10 mg i 798,33 CAD (≈2 080,13 PLN*) za op. 40 mg. • Koszt leku w przeliczeniu na jeden cykl leczenia: 22 353 CAD (≈ 58 243 PLN*) co 28 dni. <u>Analiza podstawowa (perspektywa płatnika)</u> • Koszty inkrementalne: 956 296 CAD (≈ 2 491 725 PLN*). • Inkrementalne QALY: 2,60. • ICER: 367 355 CAD /QALY (≈ 957 180 PLN/QALY*). <u>Wybrane niepewności analizy zidentyfikowane przez CDA-AMC</u> • Czas trwania leczenia jest niedoszacowany. • Wpływ worasydenibu na częstość napadów padaczkowych jest niepewny. • Wpływ worasydenibu na długoterminowy czas do progresji lub przerwania leczenia (ang. <i>time to progression or discontinuation</i>, TTPD) jest niepewny. • Miary użyteczności stanów zdrowia nie są miarodajne. • Struktura modelu nie odzwierciedla ścieżki klinicznej. Analiza agencji HTA Analiza podstawowa CDA-AMC została opracowana poprzez wprowadzenie wybranych zmian (m.in. wykorzystanie innego rozkładu do ekstrapolacji TTPD czy źródła użyteczności stanów zdrowia) w wartościach parametrów modelu i założeniach w porozumieniu z ekspertami klinicznymi. Tabela 1. Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej przez CDA-AMC (perspektywa płatnika) <table><tr><th>Terapia</th><th>Łączny koszt (CAD)</th><th>Łączne LYs</th><th>Łączne QALYs</th><th>ICER (CAD/QALY)</th></tr><tr><td>Aktywna obserwacja</td><td>1 366 886 (≈ 3 561 558 PLN*)</td><td>14,31</td><td>8,87</td><td>-</td></tr><tr><td>Worasydenib</td><td>2 557 051 (≈ 6 662 652 PLN*)</td><td>17,28</td><td>10,95</td><td>571 629 (≈ 1 489 437 PLN*)</td></tr></table> <u>Wnioski:</u> Przewiduje się, że Voranigo będzie wiązało się z wyższymi kosztami dla systemu opieki zdrowotnej niż aktywna obserwacja (koszty dodatkowe = 1 190 165 CAD) (≈ 3 101 094 PLN*). Zgodnie z analizą scenariusza bazowego CDA-AMC, worasydenib można uznać za kosztowo efektywny przy zgłoszonej cenie, pod warunkiem że płatnik publiczny byłby skłonny ponieść koszt co najmniej 571 629 CAD za każdy dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY). Wpływ na wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych 3 lat od objęcia refundacją worasydenibu szacuje się na około 90 mln CAD (≈ 230 mln PLN*).	Terapia	Łączny koszt (CAD)	Łączne LYs	Łączne QALYs	ICER (CAD/QALY)	Aktywna obserwacja	1 366 886 (≈ 3 561 558 PLN*)	14,31	8,87	-	Worasydenib	2 557 051 (≈ 6 662 652 PLN*)	17,28	10,95	571 629 (≈ 1 489 437 PLN*)
	Terapia	Łączny koszt (CAD)	Łączne LYs	Łączne QALYs	ICER (CAD/QALY)													
Aktywna obserwacja	1 366 886 (≈ 3 561 558 PLN*)	14,31	8,87	-														
Worasydenib	2 557 051 (≈ 6 662 652 PLN*)	17,28	10,95	571 629 (≈ 1 489 437 PLN*)														

LY – rok życia (ang. *life-year*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), QALY – rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life-year*)

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 19.12.2025 r., wynoszącym: 1,00 CAD = 2,6056 PLN; 246/A/NBP/2025 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 19.12.2025].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Cena worasydenibu w Kanadzie wynosi ok. 399 CAD ($\approx$ 1 040 PLN) za op. 10 mg i ok. 798 CAD ($\approx$ 2 080 PLN) za op. 40 mg.

Przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny analiza porównywała leczenie worasydenibem z aktywną obserwacją pacjentów z gwiazdździakiem lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii lub chemioterapii po interwencji chirurgicznej. ICER, dla porównania terapii worasydenibem vs aktywna obserwacja, oszacowano na ok. 367,4 tys. CAD/QALY ($\approx$ 957,2 tys. PLN/QALY). Inkrementalna wartość QALY wyniosła 2,60. CDA-AMC przeprowadziło własną analizę po wprowadzeniu zmian w modelu i założeniach wnioskodawcy. Oszacowany przez agencję ICER dla porównania terapii worasydenibem z aktywną obserwacją wyniósł ok. 571,7 tys. CAD/QALY ($\approx$ 1,5 mln PLN/QALY) co ponad 1,5-krotnie przewyższa ICER oszacowany przez wnioskodawcę. Oszacowane przez agencję inkrementalne QALY było niższe w porównaniu do oszacowań podmiotu odpowiedzialnego i wyniosło 2,08.

CDA-AMC przewiduje, że refundacja Voranigo będzie wiązała się z wyższymi kosztami dla systemu opieki zdrowotnej niż aktywna obserwacja (o ok. 1,2 mln CAD) ($\approx$ 3,1 mln PLN).

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- W ramach kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt leku.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku. Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.
- Ze względu na niewystarczającą ilość danych oszacowana populacja docelowa w pierwszym i drugim roku jest oszacowaniem niedokładnym.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. [REDACTED] PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Voranigo) wyniesie ok. [REDACTED] PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Voranigo) ok. [REDACTED] PLN.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet FM. Zgodnie z wariantem podstawowym analizy oszacowany średni koszt w pierwszym roku, w przypadku objęcia technologii Voranigo refundacją, wyniesie ok. [REDACTED] PLN oraz ok. [REDACTED] PLN w drugim roku.

Zagraniczne analizy HTA

Cena worasydenibu w Kanadzie wynosi ok. 399 CAD ($\approx$ 1 040 PLN) za op. 10 mg i ok. 798 CAD ($\approx$ 2 080 PLN) za op. 40 mg.

Przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny analiza porównywała leczenie worasydenibem z aktywną obserwacją pacjentów z gwiazdździakiem lub skąpodrzewiakiem stopnia 2., którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii lub chemioterapii po interwencji chirurgicznej. ICER dla porównania terapii worasydenibem vs aktywna obserwacja, oszacowano na ok. 367,4 tys. CAD/QALY ($\approx$ 957,2 tys. PLN/QALY). Inkrementalna wartość QALY wyniosła 2,60. CDA-AMC przeprowadziło własną analizę po wprowadzeniu zmian w modelu i założeniach wnioskodawcy. Oszacowany przez agencję ICER dla porównania terapii worasydenibem z aktywną obserwacją wyniósł ok. 571,7 tys. CAD/QALY ($\approx$ 1,5 mln PLN/QALY) co ponad 1,5-krotnie przewyższa ICER oszacowany przez wnioskodawcę. Oszacowane przez agencję inkrementalne QALY było niższe w porównaniu do oszacowań podmiotu odpowiedzialnego i wyniosło 2,08.

CDA-AMC przewiduje, że refundacja Voranigo będzie wiązała się z wyższymi kosztami dla systemu opieki zdrowotnej niż aktywna obserwacja (o ok. 1,2 mln CAD) ($\approx$ 3,1 mln PLN).

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Voranigo (worasydenib) we wskazaniu leczenie gwiżdziaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.12.2025 r., a zaktualizowano w dniu 17.02.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Voranigo i worasydenib. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Canada's Drug Agency (CDA-AMC) Kanada 2025 Link	W leczeniu gwiżdziaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2. (według systemu klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia [WHO] z 2016 i 2021 r.) z podatną mutacją izocytrynian dehydrogenazy-1 (IDH1) lub izocytrynian dehydrogenazy-2 (IDH2) u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat po interwencji chirurgicznej.	Pozytywna warunkowo	Ogólnokanadyjska Komisja Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>, pERC) zaleca refundację worasydenibu w leczeniu gwiżdziaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2. (system klasyfikacji WHO 2016, 2021) z występującą mutacją IDH1 lub IDH2 u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii lub chemioterapii po zabiegu chirurgicznym, wyłącznie pod warunkiem spełnienia określonych wymogów, w tym m.in.: obniżenia ceny leku. <u>Uzasadnienie</u> • Voranigo wykazuje akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z aktywną obserwacją u pacjentów w ocenianym wskazaniu. Akceptowalna wartość kliniczna odnosi się do wartości dodanej w porównaniu z aktywną obserwacją. • W badaniu INDIGO Voranigo w porównaniu z aktywną obserwacją prawdopodobnie wykazał dodatkowe korzyści kliniczne w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS) i czasu do kolejnej interwencji (TTNI). • Szacowany wpływ na wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych 3 lat od objęcia refundacją worasydenibu wyniesie około 90 milionów CAD. Rzeczywisty wpływ na budżet będzie zależał od liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2025 Link	Gwiżdżiak lub skąpodrzewiak, stopnia 2., mutacja IDH1-R132 lub IDH2-R172, po zabiegu chirurgicznym, ≥ 12 lat ≥ 40 kg.	W trakcie	Wydanie decyzji zaplanowane na początek maja 2026 r.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS) Francja 2026 Link	Monoterapia w leczeniu gwiżdżiaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., w większości przypadków bez kontrastu, z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172 u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy przeszli wyłącznie zabieg chirurgiczny i nie wymagają natychmiastowej radioterapii lub chemioterapii.	Pozytywna (wczesny dostęp)	Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie zezwolenia na wczesny dostęp do leku VORANIGO (worasydenib) w ocenianym wskazaniu. Jest to opinia wydana przez Komisję ds. Przejrzystości, a decyzja o zezwoleniu lub odmowie wczesnego dostępu należy do kolegium HAS. Decyzja nr 2026.0007/DC/SEM z dnia 15 stycznia 2026 r. Kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia w sprawie udzielenia zezwolenia na wczesny dostęp dla leku VORANIGO (worasydenib). Kolegium przyjmuje powody przedstawione przez Komisję ds. Przejrzystości, dotyczące m.in. wykazanej w badaniu INDIGO korzyści w zakresie PFS, czy istnieniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, którą zgodnie z dowodami klinicznymi Voranigo może zaspokoić. Kolegium stwierdza, że kryterium określone w pkt 4 artykułu L. 5121-12 kodeksu zdrowia publicznego jest spełnione dla ocenianego wskazania. W związku z czym zostaje udzielone zezwolenie na wczesny dostęp. Niniejsze zezwolenie jest ważne przez okres 12 miesięcy od daty jego ogłoszenia. Może zostać odnowione na warunkach przewidzianych w artykule R. 5121-69-4 kodeksu zdrowia publicznego.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irlandia 2025 Link	W monoterapii w leczeniu głównie gwiżdżiaków lub skąpodrzewiaków stopnia 2. z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172 bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy przeszli wyłącznie zabieg chirurgiczny i nie wymagają natychmiastowej radioterapii lub chemioterapii.	W trakcie	Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania worasydenibu w porównaniu z obecnym standardem opieki. Pełna ocena farmakoekonomiczna zlecona przez HSE w dniu 29.10.2025 r. 09.12.2025 r. - Konsultacje z wnioskodawcą przed złożeniem wniosku.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2026 Link	W leczeniu gwiżdżiaka lub skąpodrzewiaka z mutacją IDH1 lub IDH2 po leczeniu chirurgicznym u osób w wieku powyżej 12 lat.	Wstrzymana	09.01.2026 r. – Ocena została wstrzymana na wniosek firmy do czasu, gdy NICE uzyska uprawnienia do stosowania nowego progu opłacalności. NICE przewiduje, że próg opłacalności wzrośnie w kwietniu 2026 r. Przewidywana data publikacji: 29.04.2026 r.
Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2026 Link	W leczeniu gwiżdżiaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2. Z występującą mutacją IDH1 lub IDH2 u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, którzy nie wymagają natychmiastowej chemioterapii lub radioterapii po zabiegu chirurgicznym.	W trakcie	Data publikacji rekomendacji: 09.03.2026 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Voranigo odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację z Kanady, pozytywną rekomendację na wczesny dostęp z Francji, jedną czasowo wstrzymaną ocenę (Wielka Brytania) oraz informacje o trzech aktualnie trwających procesach oceny, tj. w Niemczech, Irlandii i Szkocji.

W rekomendacji kanadyjskiej zwraca się uwagę głównie na dodaną wartość kliniczną worasydenibu w porównaniu z aktywną obserwacją pacjentów. Komisja rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Voranigo pod warunkiem spełnienia określonych wymogów, w tym m.in. obniżenia ceny leku.

Zgodnie z rekomendacją francuską, pozytywna decyzja na wczesny dostęp została podjęta z uwagi m.in. na istniejącą niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, którą zgodnie z dowodami klinicznymi Voranigo może zaspokoić.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- INDIGO (Cloughesy 2023)** Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M, Blumenthal DT, Peters KB, Ellingson BM, Clarke JL, Mendez J, Yust-Katz S, Welsh L, Mason WP, Ducray F, Umemura Y, Nabors B, Holdhoff M, Hottinger AF, Arakawa Y, Sepulveda JM, Wick W, Soffiatti R, Perry J, Giglio P, de la Fuente M, Maher E, Bottomley A, Tron AE, Yi D, Zhao D, Pandya SS, Steelman L, Hassan I, Wen PY, Mellinghoff IK; INDIGO trial investigators. Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Dec;26(12):1665-1675. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00472-3. Epub 2025 Oct 29. PMID: 41175888. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41175888/> [dostęp: 18.12.2025]
- INDIGO (Mellinghoff 2023)** Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, Mendez J, Yust-Katz S, Welsh L, Mason WP, Ducray F, Umemura Y, Nabors B, Holdhoff M, Hottinger AF, Arakawa Y, Sepulveda JM, Wick W, Soffiatti R, Perry JR, Giglio P, de la Fuente M, Maher EA, Schoenfeld S, Zhao D, Pandya SS, Steelman L, Hassan I, Wen PY, Cloughesy TF; INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023 Aug 17;389(7):589-601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37272516; PMCID: PMC11445763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272516/> [dostęp: 18.12.2025]
- NCT04164901** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04164901?term=indigo&intr=vorasidenib&rank=2> [dostęp: 17.12.2025]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO-SNO 2025** Jaishri Blakeley et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 43, 2129-2133(2025). DOI:10.1200/JCO-25-00250; <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-25-00250> [dostęp: 12.02.2026]
- CDA-AMC 2025a** Canada's Drug Agency, CDA-AMC, 2025 <https://www.cda-amc.ca/vorasidenib> [dostęp: 16.12.2025]
- CDA-AMC 2025b** Canada's Drug Agency, CDA-AMC, Reimbursement Review Vorasidenib (Voranigo), 2025 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0407-Voranigo_DRAFT_Combined.pdf [dostęp: 16.12.2025]
- CDA-AMC 2025c** Canada's Drug Agency, CDA-AMC, Reimbursement Review Vorasidenib (Voranigo) Supplemental Material, 2025 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0407-Voranigo_DRAFT_Sup.pdf [dostęp: 16.12.2025]
- EANO 2021** Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffiatti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 May;19(5):357-358. doi: 10.1038/s41571-022-00623-3. PMID: 33293629; PMCID: PMC7904519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293629/> [dostęp: 12.02.2026]
- G-BA 2025** Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2025 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1282/> [dostęp: 17.02.2026]
- HAS 2026** Haute Autorite de Sante, HAS, 2026 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3825906/fr/voranigo-vorasidenib-astrocytome-et-oligodendrogliome-adultes-et-adolescents-12-ans [dostęp: 17.02.2026]
- NCCN 2025** Central Nervous System Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2025 – December 5, 2025; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf [dostęp: 12.02.2026]
- NCPE 2025** National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2025 <https://www.ncpe.ie/vorasidenib-voranigo-hta-id-25059/> [dostęp: 17.02.2026]
- NICE 2026** National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2026 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11498> [dostęp: 17.02.2026]
- PTOK 2014** Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Aktualizacja na dzień 07.08.2014. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Red. Fijuth J., Dziadziuszko R. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_02_Nowotwory_OUN_20140807.pdf [dostęp: 12.02.2026]
- SMC 2026** Scottish Medicines Consortium, SMC, 2026 <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vorasidenib-voranigo-full-smc2844/> [dostęp: 17.02.2026]

Pozostałe publikacje

- Bent 2023** Martin J van den Bent, Marjolein Geurts, Pim J French, Marion Smits, David Capper, Jacqueline E C Bromberg, Susan M Chang, Primary brain tumours in adults, *The Lancet*, Volume 402, Issue 10412, 2023, Pages 1564-1579, ISSN 0140-6736; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01054-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01054-1) [dostęp: 18.12.2025]
- ChPL Voranigo** Charakterystyka produktu leczniczego Voranigo; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voranigo> [dostęp: 18.12.2025]
- EPAR Voranigo** Voranigo Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/006284/0000. 24 July 2025; EMA/271829/2025; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voranigo> [dostęp: 18.12.2025]
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.12.2025]
- FDA FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.12.2025]
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 17.12.2025].

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 09.02.2026]
Raport KRN/NIO 2025	Didkowska J., Wojciechowska U., Dziedzic T., Sulkowska U. Raport Nowotwory złośliwe mózgu analiza epidemiologiczna. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Warszawa 2025. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-09/raport_nowotwory_zlosliwe_mozgu_analiza_epidemiologiczna.pdf [dostęp: 18.12.2025]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 16.12.2025]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 16.12.2025]
Weidl 2025	Weidl D, Capper D, Onken J, Liu I, Glaser D, Orben F, Eberle K, Coburger J, Bullinger L. Epidemiology of WHO grade 2 and grade 3 gliomas from 2009 to 2021 in Germany. J Neurooncol. 2025 Sep;174(2):391-400. doi: 10.1007/s11060-025-05068-z. Epub 2025 May 13. PMID: 40358804; PMCID: PMC12209380. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40358804/ [dostęp: 18.12.2025]

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: gwiaździaak lub skąpodrzewiak stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025	Central Nervous System Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 3.2025 – December 5, 2025 <u>WHO grade 2 IDH-mutant astrocytoma, WHO grade 2 oligodendroglioma IDH-mutant, 1p19q-codeleted</u> • Good PS (KPS ≥60), • no residual/measurable disease: – observation^{1,6,7} - or – IDH inhibitor^{1,2,3,4} – Vorasidenib is preferred intervention for patients with no residual/measurable disease or adjuvant treatment after surgery/biopsy when treatment with RT and chemotherapy is not preferred. - or – consider clinical trial • residual/measurable disease or recurrent tumor after resection or biopsy when upfront treatment with RT and chemotherapy is not preferred – IDH inhibitor² – Vorasidenib is preferred intervention for patients with residual measurable disease after surgery/biopsy (category 1) - or – Observation^{1,6} - or – consider clinical trial • Poor PS (KPS <60) – IDH inhibitor^{2,5} - or – RT (hypofractionated [preferred] or standard) ± concurrent and/or adjuvant temozolomide - or – temozolomide (category 2B) - or – palliative/best supportive care - or – consider clinical trial. (All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.) ¹Observation after diagnosis or treatment with an IDH inhibitor may be reasonable options for a patient with low-grade glioma who is neurologically asymptomatic or stable. Close monitoring with brain MRIs is important ²Vorasidenib is a dual inhibitor of IDH1 and IDH2 mutations. In a phase 3 study of vorasidenib versus placebo in patients with residual or recurrent grade 2 IDH-mutant glioma (after surgery and no prior treatment), vorasidenib improved median PFS (27.7 months vs. 11.1 months) compared to placebo. Overall survival data from this study are not yet available. Ivosidenib is an IDH inhibitor and is a reasonable alternative if a patient cannot tolerate vorasidenib. ³Newly diagnosed patients with oligodendroglioma/astrocytoma (WHO grade 2 or 3) who did not have residual disease were excluded from participation in the phase 3 INDIGO study of vorasidenib vs. placebo. Therefore, it remains unknown if this subset of patients would benefit from immediate treatment with an IDH inhibitor. The safety of long-term treatment with IDH inhibitors is unknown. The Panel recommends discussing the possible risks and benefits of starting treatment right away with an IDH inhibitor with these patients. ⁴The panel acknowledges that compared to grade 2 oligodendrogliomas, grade 2 astrocytomas typically progress faster. Therefore, delaying the need for radiation and cytotoxic chemotherapy by starting treatment with an IDH inhibitor in a grade 2 astrocytoma patient who has undergone gross total resection of tumor may also be a reasonable approach. ⁵If a patient has a KPS <60 due to neurologic deficits from the brain tumor, then RT + temozolomide would be the preferred treatment. However, if a patient has a KPS <60 for other reasons, such as medical comorbidities, then treatment with an IDH inhibitor would be reasonable since it may be tolerated better than radiation and/or cytotoxic chemotherapy. ⁶Regular follow-up is essential for patients receiving observation alone after resection. ⁷Patients with newly diagnosed grade 2 oligodendroglioma who have undergone gross total resection of tumor might remain progression free for many years; therefore, initially observing these patients is reasonable. <u>Categories of Evidence and Consensus</u> Category 1 – Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	Category 2A – Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 2B – Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate. Category 3 – Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. <u>Categories of Preference</u> Preferred intervention – Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability. Other recommended intervention – Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes. Useful in certain circumstances – Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).
ASCO-SNO 2025	Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline Rapid Recommendation Update, 2025 • Within the group of people with oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p19q codeleted, CNS WHO grade 2, initial radiation therapy and chemotherapy (with PCV or temozolomide) may be deferred until radiographic or symptomatic progression in some people with favorable prognostic factors (eg, complete resection and younger age) or concerns about toxicity. (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Conditional) • Vorasidenib may be offered to people with oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p19q codeleted, CNS WHO grade 2, where, after one or more surgeries, further treatment with radiation and chemotherapy has been or can be deferred. (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Conditional) • In astrocytoma, IDH-mutant, 1p19q non-codeleted, CNS WHO grade 2, initial radiation therapy and chemotherapy (with temozolomide or PCV) may be deferred until radiographic or symptomatic progression in some people with favorable prognostic factors (eg, complete resection, younger age) or concerns about short- and long-term toxicity given the natural history of the disease. (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Conditional) • Vorasidenib may be offered to people with astrocytoma, IDH-mutant, 1p19q non-codeleted, CNS WHO grade 2, where, after one or more surgeries, further treatment with radiation and chemotherapy has been or can be deferred (Evidence quality: High; Strength of Recommendation: Conditional)
EANO 2021*	EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood • The standard of care for IDH-mutant astrocytomas, WHO grade 2 requiring further treatment includes resection as feasible or biopsy followed by involved field radiotherapy and maintenance PCV polychemotherapy (RTOG 9802). (C: II; L: B) • Patients with IDH-mutant and 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas, WHO grade 2 requiring further treatment should be treated with radiotherapy followed by PCV polychemotherapy. (C: III; L: B) • Temozolomide chemotherapy is standard treatment at progression after surgery and radiotherapy for most patients with IDH- mutant gliomas, WHO grade 2 or 3. (C: II; L: B) <u>Specific treatment recommendations for adult patients with common diffuse gliomas – treatment at diagnosis:</u> • Maximum safe resection is recommended whenever feasible in all patients with newly diagnosed gliomas • Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 2, including gemistocytic astrocytoma, IDH- mutant, WHO grade 2 ◦ Wait-and-see or radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV (or temozolomide chemoradiotherapy) • Oligodendroglioma, IDH- mutant and 1p/19q-codeleted, WHO grade 2 ◦ Wait-and-see; radiotherapy (50–54 Gy in 1.8–2 Gy fractions) followed by PCV <u>Class of evidence (C) and level of recommendation (L)</u> Class I: A prospective study in a broad spectrum of persons with the suspected condition, using a 'gold standard' for case definition, where the test is applied in a blinded evaluation, and enabling the assessment of appropriate tests of diagnostic accuracy Class II: A prospective study of a narrow spectrum of persons with the suspected condition, or a well-designed retrospective study of a broad spectrum of persons with an established condition (by 'gold standard') compared to a broad spectrum of controls, where test is applied in a blinded evaluation, and enabling the assessment of appropriate tests of diagnostic accuracy Class III: Evidence provided by a retrospective study where either persons with the established condition or controls are of a narrow spectrum, and where test is applied in a blinded evaluation Class IV: Any design where test is not applied in blinded evaluation OR evidence provided by expert opinion alone or in descriptive case series (without controls) <u>Rating of recommendations:</u> Level A rating (established as useful/predictive or not useful/predictive) requires at least one convincing class I study or at least two consistent, convincing class II studies Level B rating (established as probably useful/predictive or not useful/predictive) requires at least one convincing class II study or overwhelming class III evidence Level C rating (established as possibly useful/predictive or not useful/predictive) requires at least two convincing class III studies
PTOK 2014*	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego Głejaki naciekające (G II) • Leczenie chirurgiczne W przypadku guzów dostępnych operacyjnie bez nadmiernego ryzyka powikłań obowiązuje usunięcie masy guza (makroskopowo całkowite). Decyzja o operacji zależy od doświadczenia i możliwości ośrodka.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>W przypadkach trudno dostępnych zmian i/lub z wysokim ryzykiem operacyjnym przy niejednoznacznym wyniku badania MR z DWI/ADC, PWI, 1HMRS wskazana jest biopsja stereotaktyczna.</i> • Radioterapia <i>Pooperacyjna RTH w naciekających glejakach G II jest przedmiotem kontrowersji. Wykazano, że pooperacyjne napromienianie wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na czas przeżycia chorych. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami o leczeniu uzupełniającym powinno decydować przypisanie chorego do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka progresji. O wysokim ryzyku progresji decyduje obecność co najmniej trzech spośród przedstawionych poniżej czynników ryzyka:</i> – histologiczne utkanie gwiazdki (vs skąpodrzewiak, postać mieszana); – wiek >40 lat – KPS <70 – średnica guza >6 cm – przekraczanie linii pośrodkowej przez guz – ubytek neurologiczny przed operacją – co najmniej jedna delecja w obrębie 1p 19q – brak mutacji w dehydrogenazie izocytrynianowej – IDH1 lub 2. <i>Po maksymalnej, bezpiecznej resekcji guza, potwierdzonej w pooperacyjnym badaniu MR wykonanym do 72 godzin po zabiegu, zaleca się następujące postępowanie:</i> ○ grupa niskiego ryzyka → obserwacja ○ grupa wysokiego ryzyka → RTH do dawki 45–54 Gy. <i>Po resekcji subtotalnej, otwartej biopsji, biopsji stereotaktycznej, w przypadku stabilnych, kontrolowanych objawów, w zależności od grupy ryzyka, można rozważyć RTH lub obserwację.</i> <i>W przypadku postępujących, niekontrolowanych objawów choroby wskazana jest pooperacyjna RTH.</i> <i>W przypadku utkania skąpodrzewiaka, zwłaszcza jeżeli wykazano LOH 1p19q, możliwe jest rozważenie chemioterapii (kategoria 2B).</i> • Chemioterapia <i>W ramach radykalnego leczenia CTH można rozważać w przypadku skąpodrzewiaków, zwłaszcza u chorych z utratą heterozygotyczności 1p/19q.</i> <i>U chorych powyżej 40. roku życia lub młodszych, z obecnymi czynnikami ryzyka progresji (głównie po subtotalnej resekcji guza lub biopsji) można rozważyć zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii z użyciem schematu PCV.</i> <i>Indywidualne wskazania dotyczą wybranych chorych z postępującą progresją guza po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego. Zalecany jest schemat PCV lub monoterapia (lomustyna lub karmustyna).</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

* Wytyczne opublikowane przed datą rejestracji vorasydenibu
KPS (ang. Karnofsky Performance Status)

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Voranigo w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.12.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 934 086
#2	Voranigo OR vorasidenib	43
#3	astrocytoma OR oligodendroglioma	751
#4	#1 AND #2 AND #3	26

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Voranigo w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.12.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 349 459
#2	Voranigo OR vorasidenib	89
#3	astrocytoma OR oligodendroglioma	61 396

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#1 AND #2 AND #3	11

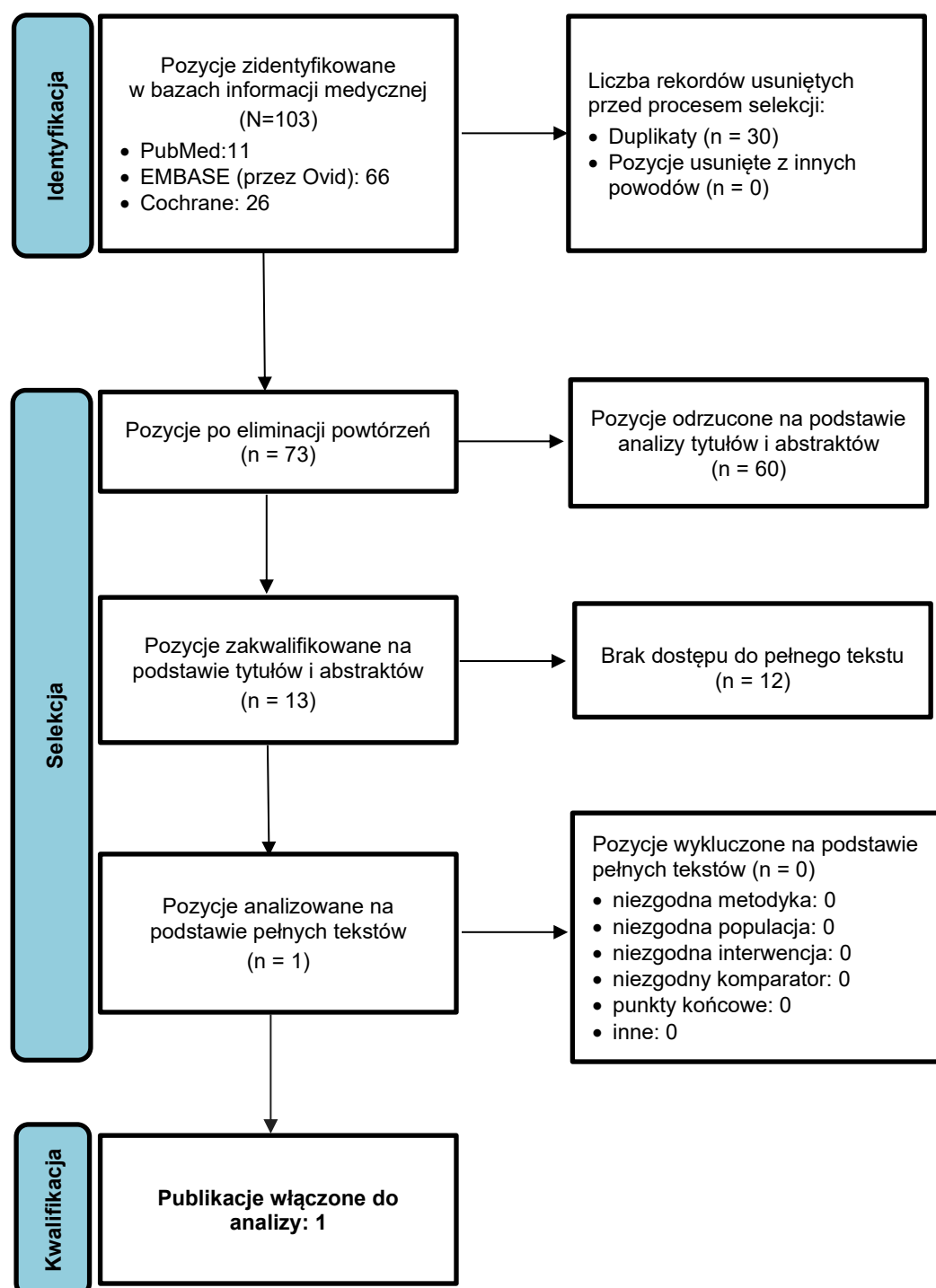
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Voranigo w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.12.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 870 529
#2	randomized controlled trial.af.	1 449 124
#3	controlled clinical trial.af.	502 617
#4	placebo.af.	650 758
#5	clinical trials.af.	1 152 626
#6	(Voranigo OR vorasidenib).af.	415
#7	(astrocytoma OR oligodendroglioma).af.	44 425
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 957 994
#9	6 AND 7 AND 8	66

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 20. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Voranigo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek co najmniej 12 lat i waga co najmniej 40 kg.	4.1 „Produkt leczniczy Voranigo w monoterapii jest wskazany w leczeniu gwiżdżaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii.”
Skąpodrzewiak lub gwiżdżak stopnia 2. zgodnie z kryteriami WHO z 2016 r.	
Co najmniej 1 wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu glejaka (biopsja, resekcja częściowa, resekcja całkowita), przy czym ostatni zabieg chirurgiczny miał miejsce co najmniej 1 rok (-1 miesiąc) i nie więcej niż 5 lat (+3 miesiące) przed datą randomizacji, nie byli wcześniej leczeni innymi metodami przeciwnowotworowymi, w tym chemioterapią i radioterapią, oraz nie wymagają natychmiastowej chemioterapii lub radioterapii w opinii badacza. (Uwaga: Pacjenci poddani biopsji wyłącznie w celu uzyskania tkanki do centralnego potwierdzenia statusu mutacji IDH [np. tkanka z poprzedniej operacji została wyczerpana lub nie była dostępna] będą traktowani jako wyjątek i nie będą musieli czekać dodatkowego roku od biopsji, aby kwalifikować się do badania).	
Potwierdzony status mutacji genu IDH1 (badane warianty mutacji IDH1 R132H/C/G/S/L) lub IDH2 (badane warianty mutacji IDH2 R172K/M/W/S/G) w wyniku badań przeprowadzonych przez laboratorium centralne w okresie wstępnej selekcji oraz dostępny status 1p19q w wyniku badań lokalnych (np. fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ, porównawczej hybrydyzacji genomowej, sekwencjonowania) w akredytowanym laboratorium.	4.2 „Przed przyjęciem produktu Voranigo pacjenci muszą uzyskać potwierdzenie mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132 lub mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 2 (IDH2) R172 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego. Mutację IDH1 R132 lub IDH2 R172 należy ocenić za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeżeli wyrób medyczny do diagnostyki in vitro z oznakowaniem CE nie jest dostępny, mutację IDH1 R132 lub IDH2 R172 należy ocenić za pomocą alternatywnego zwalidowanego testu.”
Choroba mierzalna w badaniu MRI, bez wzmocnienia, potwierdzona przez BIRC, oceniona podczas badania przesiewowego w badaniu MRI 2D T2 lub 2D T2 z atenuacją płynów i odwróceniem sygnału, o grubości przekroju ≤ 4 mm i bez przerwy między przekrojami. Mierzalna choroba bez wzmocnienia jest definiowana jako co najmniej 1 zmiana docelowa o wymiarach ≥ 1 cm $\times$ ≥ 1 cm (dwuwymiarowa). Wzmocnienie, które zostało potwierdzone centralnie przez BIRC jako minimalne, nieguzkowe i niemierzalne oraz które nie uległo zmianie między 2 ostatnimi skanami (w tym skanem przesiewowym), będzie dopuszczalne.	4.1 „Produkt leczniczy Voranigo w monoterapii jest wskazany w leczeniu gwiżdżaka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg, u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii.”
Wynik w skali Karnofsky'ego (KPS) (dla osób w wieku ≥ 16 lat) lub wynik w skali Lansky'ego (LPPS) (dla osób w wieku < 16 lat) wynoszący $\geq 80\%$.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Wszelkie wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe inne niż zabiegi chirurgiczne (biopsja, resekcja częściowa, resekcja całkowita) stosowane w leczeniu glejaka, w tym chemioterapia systemowa, radioterapia, szczepionki, małe cząsteczki, inhibitory IDH, badane leki, abلاعja laserowa itp.	Brak odniesienia w ChPL.
Cechy ocenione przez badacza jako wysokiego ryzyka, w tym zajęcie pnia mózgu jako lokalizacja pierwotna lub rozprzestrzenienie się guza, klinicznie istotne deficyty funkcjonalne lub neurokognitywne spowodowane guzem w opinii badacza (deficyty wynikające z zabiegu chirurgicznego są dopuszczalne) lub niekontrolowane napady padaczkowe (definiowane jako uporczywe napady zakłócające codzienne funkcjonowanie ORAZ niepowodzenie 3 linii leczenia lekami przeciwpadaczkowymi, w tym co najmniej 1 schematem skojarzonym).	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Voranigo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voranigo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.12.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 17.12.2025] i ChPL Voranigo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voranigo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.12.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (PFS – pierwszorzędowy punkt końcowy)

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Voranigo (data wyszukiwania: 15.12.2025 r.

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	2 000 933
#2	Voranigo OR vorasidenib	89
#3	#1 AND #2	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

