



IGNORANTIA NOCET

Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Servier Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 07.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

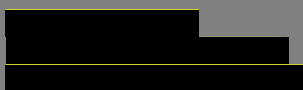
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 7 sierpnia 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.11.2026 z dnia 22 lipca 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27 marca 2026 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
	
	- Kontrola merytoryczna - Tworzenie strategii wyszukiwania - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków - Wyszukiwanie w bazach dodatkowych - Opis ograniczeń i dyskusji - Kontrola obliczeń
	- Ocena krytyczna badań włączonych do analizy - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis dodatkowego bezpieczeństwa - Opis badań pierwotnych i wtórnych - Wyszukiwanie w bazach dodatkowych - Opis podsumowania
	Opracowanie wyników

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Przegląd systematyczny dla iwosydenibu.....	22
3.4.1. Strategia wyszukiwania	22
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	24
3.4.3. Proces selekcji publikacji.....	26
3.5. Badania włączone	29
3.5.1. Opracowania wtórne	29
3.5.2. Badania pierwotne	30
3.5.3. Dodatkowe publikacje	44
3.6. Punkty końcowe	44
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	50
3.7.1. Zasady ogólne.....	50
3.7.2. Plan analizy statystycznej – badanie <i>ClarIDHy</i>	54

3.7.3. Plan analizy statystycznej – pozostałe badania	56
3.8. Ocena jakości informacji	58
4. Wyniki 60	
4.1. Zasady ekstrakcji danych	60
4.2. Ocena skuteczności IWO vs FOLFOX – porównanie z historyczną grupą kontrolną 61	
4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	62
4.2.2. Przeżycie całkowite	64
4.2.3. Odpowiedź na leczenie	66
4.3. Ocena skuteczności IWO vs PLC.....	68
4.3.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	69
4.3.2. Przeżycie całkowite	71
4.3.3. Odpowiedź na leczenie	76
4.3.4. Jakość życia.....	78
4.4. Ocena skuteczności IWO – dodatkowe wyniki	81
4.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby	81
4.4.2. Przeżycie całkowite	83
4.4.3. Odpowiedź na leczenie	85
4.5. Ocena bezpieczeństwa IWO vs FOLFOX.....	88
4.6. Ocena bezpieczeństwa IWO vs PLC.....	93
4.6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	93
4.6.2. TEAE	97

4.6.3. SAE.....	102
4.7. Ocena bezpieczeństwa IWO – dodatkowe wyniki.....	105
4.7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	106
4.7.2. Zdarzenia niepożądane.....	108
5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	111
6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	114
6.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	114
6.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności	114
6.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	119
6.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	120
6.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	120
6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz AEMS.....	121
7. Ograniczenia.....	123
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	126
8.1. Ocena skuteczności.....	127
8.2. Ocena bezpieczeństwa	129
8.3. Wnioski	133
9. Dyskusja	134
10. Załączniki	141
10.1. Dodatkowe dane z badania <i>ClarIDHy</i>	141
10.1.1. Przeżycie wolne od progresji.....	141

10.1.2. Przeżycie całkowite	143
10.1.3. Odpowiedź na leczenie	148
10.1.4. Jakość życia – analiza eksploracyjna	149
10.2. Dodatkowe wyniki dla IWO	151
10.2.1. Dane przedstawione na wykresach	151
10.2.2. Zgon lub progresja choroby	156
10.3. Skuteczność schematu FOLFOX i CAPOX	158
10.4. Publikacja <i>Valle 2025</i>	160
10.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	162
10.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja	164
10.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	166
10.3. PRISMA dla selekcji pierwotnej	167
10.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	168
10.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	172
10.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	174
10.6.1. Badanie <i>ClarIDHy</i>	174
10.6.2. Badanie <i>Niger 2025</i>	178
10.6.3. Badanie <i>Cybulska-Stopa 2025</i>	182
10.6.4. Badanie <i>Rimini 2023</i>	184
10.6.5. Badanie <i>ProviDHe</i>	186
10.6.6. Badanie <i>Dreikhausen 2026</i>	188

10.7. Ocena jakości informacji (RoB 2.0)	191
10.8. Skale oceny jakości badań	193
10.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	203
10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	204
11. Spis tabel	206
12. Spis rysunków	211
13. Bibliografia.....	214
13.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA 214	
13.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA	215
13.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	216

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-FLU	5-fluorouracyl
ab	abstrakt
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. adverse event – zdarzenie niepożądane
AEMS	ang. FDA Adverse Event Monitoring System Public Dashboard for Drugs and Biologics – baza danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych
AESI	ang. adverse event of special interest – zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu
AIDS	ang. acquired immunodeficiency syndrome – zespół nabytego niedoboru odporności
ALT	ang. alanine aminotransferase – aminotransferaza alaninowa
AML	ang. acute myeloid leukemia – ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASC	ang. active symptom control – aktywna kontrola objawów
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASH	ang. American Society of Haematology. – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AST	ang. aspartate aminotransferase – aminotransferaza asparaginianowa
BCR	ang. British Cancer Research Meeting – Brytyjskie Towarzystwo Badań nad Rakiem
BIL21	ang. biliary tract module – moduł dotyczący dróg żółciowych
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
CA	ang. carbohydrate antygen – antygen węglowodanowy
CAPOX/XELOX	schemat chemioterapii: kapacytabina + oksaliplatyna
CCA	ang. cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
C _{max}	ang. maximum concentration – maksymalne stężenie
CR	ang. complete response – całkowita odpowiedź
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – wspólne kryteria terminologiczne do oceny działań niepożądanych
DCO	ang. data cut-off – data odcięcia danych
DCR	ang. disease control rate – wskaźnik kontroli choroby
eCCA	ang. extrahepatic cholangiocarcinoma – zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
eGFR	ang. estimated Glomerular Filtration Rate – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej

Skrót	Rozwinięcie
EHA	ang. European Haematology Association – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ	ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka
ESMO	ang. European Society of Medical Oncology – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
EudraCT	ang. EU Clinical Trials Register – europejski rejestr badań klinicznych
FAERS	ang. FDA Adverse Event Reporting System – system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FOLFIRI	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan
FOLFOX	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna
GCP	ang. Good Clinical Practice – dobra praktyka kliniczna
GEM	gemcytabina
HIV	ang. human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. hazard ratio – współczynnik ryzyka
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. intravenous – dożylnie
iCCA	ang. intrahepatic cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych wewnątrztrętrowych
IHE	ang. Institute of Health Economics – Instytut Ekonomiki Zrowia
IPTW	ang. Inverse Probability of Treatment Weighting – odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia
IQR	ang. interquartile range – rozstęp międzykwartylowy
IRC	ang. independent radiology centre – niezależne centrum radiologiczne
IRY	irynotekan
IS	istotność statystyczna
it	ang. item type – typ publikacji
ITT	ang. intention-to-treat – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWO	iwosydenib
KAP	kapecytabina
kw	ang. key words – słowa kluczowe
LEU	leukoworyna
LSM	ang. least squares mean – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. least squares mean difference – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MCID	ang. minimal clinically important difference – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. mean differences – różnica średnich
MeSH	ang. Medical Subject Headings – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

Skrót	Rozwinięcie
mFOLFOX	ang. modified FOLFOX – zmodyfikowany schemat 5-fluorouracyl + kwas folinowy + oksaliplatyna
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
n/d	nie dotyczy
n/o	niemożliwe do obliczenia
NCI	ang. National Cancer Institute – Narodowy Instytut Onkologii w USA
NGS	ang. Next-Generation Sequencing – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health – międzynarodowy rejestr badań klinicznych
NNH	ang. Number Needed to Harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. Number Needed to Treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. Newcastle-Ottawa Scale – skala Newcastle-Ottawa
OBS	obserwacja
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
ORR	ang. objective response rate – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. overall survival – przeżycie całkowite
OXA	oksaliplatyna
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. per os – doustnie
PAK	paklitaksel
pCCA	ang. perihilar cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych przywnękowych
PD	ang. progressive disease – progresja choroby
PFS	ang. progression-free survival – przeżycie wolne od progresji choroby
PGI-C	ang. patient global impression of change – ogólne wrażenie pacjenta dotyczące zmiany
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PR	ang. partial response – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PS	ang. propensity score – wynik skłonności
QD	łac. quaque die – raz dziennie
QoL	ang. quality of life – jakość życia
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane

Skrót	Rozwinięcie
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – Kryteria Oceny Odpowiedzi w Nowotworach Litych
RoB	ang. risk of bias – ryzyko błędu
RPSFT	ang. rank-preserving structural failure time – metoda korekty pozwalająca uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu
RWE	ang. real world evidence – rzeczywista praktyka kliniczna
SAE	ang. serious adverse event – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SDi	ang. stabilized disease – choroba stabilna
SE	ang. standard error – błąd standardowy
TEAE	ang. treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. title – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. trade name – nazwa handlowa
UGT	urydynodifosforan glukuronylotransferazy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Tibsovo® (ivosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (CCA) z mutacją *IDH1 R132* wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tibsovo® (IWO, iwosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (CCA), z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Tibsovo®.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy Tibsovo® (iwosydenib)

Zalecana dawka to 500 mg IWO (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy chory nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Sposób podawania

Produkt Tibsovo® podaje się doustnie.

Iwosydenib jest jedynym zarejestrowanym lekiem z grupy inhibitorów *IDH1*, stanowiącym odpowiednią terapię celowaną u chorych z mutacją *IDH1 R132*. W przeciwieństwie do klasycznej chemioterapii, lek ten podaje się doustnie.

KOMPARATOR

Jako komparatory dla leku Tibsovo® wskazano **schemat chemioterapeutyczny FOLFOX (5-fluouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna)**.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej dla leku Tibsovo® (iwosydenib) raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Warto dodać, iż w przypadku nowotworów o agresywnym przebiegu, takich jak rak dróg żółciowych za klinicznie najbardziej istotne uznaje się punkty końcowe dotyczące przeżycia, w szczególności OS oraz PFS.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Przegląd systematyczny dla IWO

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook (*Kazmi 2025, Matranga 2025, Qasim 2025*).

W ramach przeglądu zidentyfikowano ostatecznie 6 badań pierwotnych, w tym:

- 1 randomizowane badanie dla IWO vs placebo (PLC): *ClarIDHy* (publikacje *Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, Zhu 2021b, Prager 2024*);
- 1 retrospektywne badanie dla IWO vs FOLFOX/CAPOX¹² (porównanie z historyczną grupą kontrolną): *Niger 2025*³;
- 3 badania jednoramienne dla IWO: *Cybulska-Stopa 2025, ProviDHe, Dreikhausen 2026, Rimini 2023*.

We wszystkich badaniach pierwotnych dla IWO uczestniczyli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją w genie *IDH1* uprzednio leczeni ≥ 1 . linią terapii systemowej.

Zgodność populacji uczestniczących we włączonych badaniach względem populacji wnioskowanej uznano za wysoką.

Ze względu na fakt, iż jedynie w badaniu *Niger 2025* przedstawiono wyniki porównania IWO vs FOLFOX/CAPOX w populacji docelowej, tj. chorych na CCA z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni jedną linią systemowej terapii, wyniki tego badania należy traktować jako te, które najlepiej odzwierciedlają faktyczne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie tych opcji terapeutycznych w kontekście zidentyfikowanego Problemu Decyzyjnego.

Oba główne badania włączone do analizy (*ClarIDHy* oraz *Niger 2025*) uznano za badania wysokiej jakości. Jakość badania *ClarIDHy* określono na 5 punktów w skali Jadad. W badaniu *Niger 2025* odjęto wyłącznie 1 gwiazdkę w skali NOS na wszystkie możliwe gwiazdki do przyznania. Ryzyko błędu systematycznego wg RoB 2.0 w badaniu *ClarIDHy* określono jako niskie.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie IWO vs FOLFOX

Wyniki badania *Niger 2025* wykazały **istotną statystycznie oraz znaczącą klinicznie przewagę IWO nad schematem FOLFOX – zarówno w ocenie mediany PFS (6,9 mies. vs 2,1 mies.), jak i mediany OS (15,9 mies. vs 9,0 mies.)** w populacji chorych na zaawansowany lub przerzutowy CCA z mutacją *IDH1* w 2. linii leczenia. Należy podkreślić, iż mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych IWO była dłuższa blisko o 7 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej.

W grupie otrzymującej IWO wykazano numerycznie wyższą częstość występowania częściowej odpowiedzi, stabilnej choroby oraz wyższy wskaźnik kontroli choroby niż u chorych przyjmujących chemioterapię.

Porównanie IWO vs PLC

Wyniki badania rejestracyjnego *ClarIDHy* potwierdziły skuteczność iwosydenibu, wykazując jego klinicznie znaczącą i statystycznie istotną przewagę nad PLC w odniesieniu do mediany PFS (2,7 mies. vs 1,4 mies.) oraz mediany OS (10,3 mies. vs 5,1 mies.) wg analizy populacji skorygowanej

¹ Komparatorem dla IWO jest schemat FOLFOX. W publikacji *Niger 2025* nie wskazano odsetków chorych otrzymujących schematy FOLFOX i CAPOX, [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek ten znajduje potwierdzenie w praktyce klinicznej oraz obowiązujących standardach postępowania. Dodatkowo, w celu zminimalizowania ryzyka błędu we wnioskowaniu podjęto próbę porównania/zestawienia obu schematów chemioterapeutycznych. Na podstawie uzyskanych danych przyjęto, iż skuteczność obu schematów prawdopodobnie jest porównywalna.

² CAPOX – schemat chemioterapii: kapacytabina + oksaliplatyna

³ W publikacji *Niger 2025* przedstawiono również wyniki dla pojedynczego ramienia otrzymującego IWO

metodą korekty pozwalającej uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu (RPSFT)⁴. Progresję choroby lub zgon w badaniu *ClarIDHy* – data odcięcia danych (DCO): 31.01.2019 r. – stwierdzono u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych w grupie IWO względem grupy PLC.

Co więcej, na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30⁵ odnotowano istotnie lepszą jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego u chorych leczonych IWO w porównaniu z PLC.

Skuteczność IWO – dodatkowe wyniki

Na podstawie pozostałych wyników dla IWO (w tym wyników z badań RWE) stwierdzono, iż mediana PFS u chorych na CCA leczonych IWO w co najmniej 2. linii leczenia zawierała się w zakresie od 2,5 do 5,6 mies. Mediana OS wynosiła od 6,3 do 15,5 mies. Warto dodać, że dane z badania *Dreikhausen 2026* dostarczają informacji potwierdzającej długoterminową skuteczność iwosydenibu (mediana okresu obserwacji: 34,3 mies.). **Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność leczenia IWO wykazaną w badaniu rejestracyjnym *ClarIDHy*.**

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kluczowych wyników skuteczności IWO – ocena PFS oraz OS.

Tabela 1.

Porównanie skuteczności IWO vs grupa kontrolna: FOLFOX (*Niger 2025*) oraz vs PLC (*ClarIDHy*)

Parametr	Rodzaj analizy	Okres obserwacji; DCO Mediana (IQR)	IWO Mediana/Średnia (95% CI)	Grupa kontrolna Mediana/Średnia (95% CI)	HR (95% CI) IS
Niger 2025 – porównanie IWO vs FOLFOX					
PFS [mies.]	Po dopasowaniu IPTW	11,9 (1,09; 23,2) mies.*	6,9 (b/d) N=20	2,1 (b/d) N=39	0,36 (0,20; 0,64) TAK; p=0,0005
	Analiza przeżycia zrekonstruowanych danych IPD^		Mediana: 7,4 (b/d) Średnia: 17,5 (b/d) ^^	Mediana: 1,6 (b/d) Średnia: 2,3 (b/d)^^	n/d
OS [mies.]	Po dopasowaniu IPTW		15,9 (b/d) N=20	9,0 (b/d) N=41	0,47 (0,23; 0,96) TAK; p=0,0405
	Analiza przeżycia zrekonstruowanych danych IPD^		Mediana: 17,0 (b/d) Średnia: 24,5 (b/d)^^	Mediana: 7,3 (b/d) Średnia: 10,6 (b/d)^^	n/d
ClarIDHy – porównanie IWO vs PLC					
PFS [mies.]	ITT (IRC)	6,9 (2,8; 10,9)** DCO: 31.01.2019 r.	2,7 (1,6; 4,2) N=124	1,4 (1,4; 1,6) N=61	0,37 (0,25; 0,54) TAK; p<0,0001
OS [mies.]	RPSFT	DCO***: 21.06.2021 r.	10,3 (7,8; 12,4) N=126	5,1 (3,8; 7,7) N=61	0,52 (0,36; 0,74) TAK; p<0,0001

⁴ metoda umożliwia oszacowanie wpływu leczenia na przeżycie całkowite przy ograniczeniu rozmycia efektu wynikającego z intensywnego przejścia chorych między grupami (70%), które jest nieuniknione w analizie ITT w analizowanym problemie zdrowotnym. Model ten zakłada wspólny efekt leczenia iwosydenibem niezależnie od momentu jego rozpoczęcia.

⁵ EORTC QLQ – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka

*okres obserwacji przedstawiony w publikacji dla grupy 46 chorych otrzymujących IWO w ramach badania retrospektywnego

**mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wg IRC

***nie podano długości okresu obserwacji; wynik OS przedstawiony dla najnowszej DCO

^wartości oszacowane w ramach Analizy ekonomicznej przedstawiono poglądowo; pełny opis oszacowań znajduje się w Analizie ekonomicznej niniejszego raportu

^^przedstawione wartości średnie dla OS i PFS są wynikami niezdyktowanymi. W modelowaniu ekonomicznym zastosowano dyktowanie efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie IWO vs FOLFOX

Żadne z włączonych badań nie zawierało porównania profilu bezpieczeństwa IWO z komparatorem (schematem FOLFOX). Na podstawie obszernej analizy dostępnych przeglądów systematycznych oraz opracowań wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych na świecie, podjęto próbę zestawienia profilu bezpieczeństwa IWO (badanie *ClarIDHy*) z ramieniem FOLFOX⁶ na podstawie odnalezionego badania *ABC-06*. Zestawienie danych było utrudnione z powodu różnic w definicjach zdarzeń, czasie obserwacji i braku danych o mutacjach *IDH1* w grupie FOLFOX.

Próba zestawienia danych wskazuje, iż w grupie FOLFOX (badanie *ABC-06*) raportowano 3 zgony związane z chemioterapią, natomiast w grupie IWO (badanie *ClarIDHy*) nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem. W badaniu *ClarIDHy* w grupie IWO częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia wynosiła 51,2%, a w badaniu *ABC-06* w grupie FOLFOX: 69,1%. Zidentyfikowano zdarzenia związane z chemioterapią/leczeniem, tj. zmęczenie oraz neutropenia (w ≥ 3 . stopniu nasilenia), których częstość występowania była wyraźnie wyższa u chorych w grupie FOLFOX, w zestawieniu z grupą IWO (11-12% vs 1-2%).

Profil bezpieczeństwa iwosydenibu uznano za bardziej korzystny niż profil schematu FOLFOX, choć należy pamiętać, że przedstawione zestawienie posiada ograniczenia.

Porównanie IWO vs PLC

W grupie IWO zgony ogółem stwierdzono u istotnie statystycznie większego odsetka chorych względem PLC. **Jednakże u żadnego chorego w badaniu nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.** Zgony odnotowane w grupie IWO (4,9%) wynikały z przebiegu choroby podstawowej lub chorób współistniejących.

Odsetek ciężkich TEAE⁷ oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia był zbliżony w obu grupach. Istotnie wyższy odsetek TEAE związanych z leczeniem oraz TEAE związanych z leczeniem w ≥ 3 . stopnia nasilenia zaobserwowano w grupie IWO w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio 65,9% vs 39,0% oraz 6,5% vs 0%). Należy podkreślić dłuższy czas trwania leczenia, a tym samym ekspozycji w grupie IWO.

Najczęściej występującymi TEAE w grupie IWO były: nudności (42,3%), biegunka (35,0%), zmęczenie (30,9%) oraz kaszel (25,2%).

Zgodnie z *ChPL Tibsovo®* jednym z zagrożeń podczas stosowania terapii IWO jest **wydłużenie odcinka QTc** (w badaniu *ClarIDHy* zdefiniowane jako AE szczególnego zainteresowania). Zdarzenie to występowało u 9,8% chorych w grupie IWO oraz u 3,4% chorych w grupie PLC, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Warto podkreślić, iż w rejestracyjnym badaniu *ClarIDHy* średnia względna intensywność dawki IWO wyniosła 95,7% (mediana 100%), co w połączeniu z niskim odsetkiem chorych przerywających leczenie (7,3% chorych) wskazuje na bardzo dobrą tolerancję leczenia IWO u chorych.

Ocena bezpieczeństwa IWO – dodatkowe wyniki

Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania IWO w badaniach *Niger 2025*, *Cybulska-Stopa 2025*, *ProviDHe*, *Dreikhausen 2026* oraz *Rimini 2023* występowały u większości chorych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W badaniu *Niger 2025* zdarzenia niepożądane

⁶ FOLFOX stosowano wraz z ASC, tj. aktywną kontrolą objawów

⁷ TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

odnotowano u ok. 70% chorych, a ciężkie (w 3.-4. stopniu nasilenia) u 8,7% chorych. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. W badaniu *ProviDHe* TEAE raportowano u ok. 87% chorych, a ciężkie TEAE u ok. 33% chorych.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, AEMS, ADRReports oraz WHO UMC.

Wśród szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania IWO dokumentach EMA oraz FDA wymieniono m.in. ryzyko wydłużenia odstępu QTc, ciężkie zaburzenia czynności nerek oraz zaburzenia czynności wątroby. Najczęściej raportowane na podstawie danych z baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS były zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Na podstawie dokumentu wydanego przez EMA w 2023 r., oceniono, iż **korzyści kliniczne wynikające ze stosowania IWO uznano za potwierdzone.**

WNIOSKI

Rak dróg żółciowych to rzadki nowotwór o agresywnym przebiegu z niekorzystnym rokowaniem. Obecność mutacji *IDH1* stanowi dodatkowy negatywny czynnik prognostyczny. Choroba ta jest mało znana w populacji, a objawy są niespecyficzne i uwiadcniają się najczęściej w zaawansowanym stadium. Dotychczasowy standard leczenia chorych z zaawansowanym CCA, w co najmniej drugiej linii leczenia, obejmował wyłącznie chemioterapeutyki nieposiadające rejestracji do leczenia CCA oraz jakichkolwiek dowodów na skuteczność kliniczną w zakresie wpływu na rokowanie chorych. Spośród dostępnych opcji leczenia chemioterapeutycznego wiarygodne dane kliniczne są dostępne wyłącznie dla schematu FOLFOX (badanie *ABC-06*). Na podstawie opublikowanych wyników należy uznać, iż efekt tego leczenia w zakresie wpływu na OS należy uznać za umiarkowany.

Porównanie IWO względem komparatora na podstawie badania *Niger 2025* było dostępne dla chorych leczonych w 2. linii terapii, co odpowiada prawdopodobnemu pozycjonowaniu leku w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wyniki dla pełnej wnioskowanej populacji (tj. chorych w 2. i ≥3. linii łącznie) przedstawiono na podstawie pozostałych dostępnych badań dotyczących IWO. Zatem całość przedstawionych dowodów daje podstawy do wnioskowania o wysokiej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa w stosunku do pełnej populacji wnioskowanej.

W ostatnich latach, w miarę rozwoju diagnostyki genetycznej, rozwiązaniem wydają się być odpowiednie terapie celowane, nakierowane na konkretne mutacje związane z rozwojem choroby. Jedną z tych mutacji w CCA jest mutacja w genie *IDH1*. Obecnie iwosydenib jest zalecany przez najnowsze polskie oraz międzynarodowe wytyczne kliniczne wydane w 2025 roku [I, A]. W dodatku jest jedynym zarejestrowanym lekiem nakierowanym na leczenie chorych z mutacją *IDH1*.

Wyniki przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy porównania IWO względem komparatora wskazują na znaczącą klinicznie i istotną statystycznie przewagę skuteczności iwosydenibu. Wnioski oparto m.in. o analizę istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących przeżycia, tj. OS i PFS. Warto zauważyć wysoką skuteczność IWO we wszystkich włączonych do analizy badaniach.

Z danych RWE wynika dodatkowo, że IWO jest obecnie stosowany w Polsce u części chorych z populacji docelowej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Na podstawie tych danych można wnioskować, że potrzeba łatwej i szybkiej dostępności do tego leku jest wyraźna. Natomiast dostęp do leczenia w ramach RDTL oznacza, iż IWO może być podany dopiero po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia (tj. przeważnie w 3. linii leczenia), co nie sprzyja poprawie rokowania u chorych i w nieuzasadniony sposób pozycjonuje ten lek na linii późniejszej niż zalecana.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie obejmują kompleksową analizę dowodów dostępnych dla interwencji badanej, a także zawierają porównanie ze zdefiniowanym komparatorem stosowanym obecnie w praktyce klinicznej. Na ich podstawie potwierdzono wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa IWO w populacji docelowej.

W związku z powyższym, uznano, iż zasadnym jest stosowanie iwosydenibu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Tibsovo® (ivosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (CCA), z mutacją *IDH1 R132* jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego* (APD);
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* (NIH) oraz *EU Clinical Trials Register* (EudraCT).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa iwosydenibu (IWO) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych (AEMS), URPLW MiPB oraz centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (WHO UMC).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka

(ANK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE)⁸ [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration: narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [Higgins 2024, Stern 2019].

W załączniku 10.8 przedstawiono wzory skal.

3.4. Przegląd systematyczny dla iwosydenibu

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dorośli chorzy na raka dróg żółciowych) oraz interwencji badanej (Tibsovo®). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta

⁸ Wytyczne AOTMiT z 2016 roku odwołują się do skali NICE na podstawie poniższej referencji: Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> June 2003. Link podany w Wytycznych AOTMiT odwołuje do strony zawierającej nieaktualne informacje nt. badań przedoperacyjnych dla zabiegów planowanych (tytuł oryginalny: *Preoperative tests for elective surgery, Clinical guideline, Reference number:CG3*). Pomimo prób odnalezienia odpowiedniego źródła zalecanej przez AOTMiT skali NICE, nie udało się odnaleźć referencji umożliwiającej cytowanie jej jako właściwe źródło. Zatem aby przeprowadzić właściwą analizę jakości włączonych badań, przeprowadzono szerokie wyszukiwanie na stronie NICE, na podstawie którego odnaleziono dokument wytycznych z 2024 roku na stronie <https://www.nice.org.uk/process/pmg20> (załącznik H). W dokumencie tym skala IHE została wymieniona jako skala dedykowana do oceny badań bez grupy kontrolnej. Skala IHE jest to skala rekomendowana przez wytyczne agencji oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE) [NICE 2025]

zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, AEMS, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla leku Tibsovo® (iwosydenib), dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.2.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla IWO

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> , którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z populacji pediatrycznej. Populacja w której większość chorych (>50%) stanowili chorzy rasy azjatyckiej (chorzy rasy azjatyckiej charakteryzują się najwyższym ryzykiem

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (<i>ChPL</i>) Tibsovo®. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.	zgonu w CCA w porównaniu do innych ras [Yao 2016]).
Interwencja	<u>Iwosydenib</u> Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 500 mg IWO (2 tabletki po 250 mg) p.o. raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy chory nie będzie dłużej tolerował leczenia.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ⁹	<u>FOLFOX (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna)</u> Z uwagi na możliwość zindywidualizowania leczenia, dawkowanie leków wchodzących w schemat FOLFOX zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, włączane będą badania o dowolnej metodyce, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie lub zestawienie danych (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • odpowiedź na leczenie (np. obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramiennne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁰)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁰ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; FOLFOX – schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl (5-FLU) + leukoworyna (LEU) + oksaliplatyna (OXA); n/d – nie dotyczy; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

3.4.3. Proces selekcji publikacji

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 157 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 196 publikacji i rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów z baz głównych i z baz dodatkowych ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji.

Dodatkowo do analizy włączono 1 badanie (*Cybulska-Stopa 2025*) odnalezione w ramach dodatkowego wyszukiwania ręcznego oraz wstępne wyniki niezakończzonego badania

*ProviDHe*¹¹: 2 abstrakty konferencyjne (*Bridgewater 2025* i *Casadei Gardini 2025*), informacje ze strony clinicaltrials.gov (*NCT05876754*) oraz ze strony ivosidenib-cca.info [REDACTED]

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania zakończonego (nieopublikowanego) dla IWO w populacji docelowej.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.11.2026 z dnia 22 lipca 2026 r., na prośbę Analityków AOTMiT przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W wyniku aktualizacji przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono łącznie 38 dodatkowych publikacji w formie tytułów i abstraktów, a z baz dodatkowych – 186 rekordów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 1 dodatkową publikację¹² (*Dreikhausen 2026*).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.2.

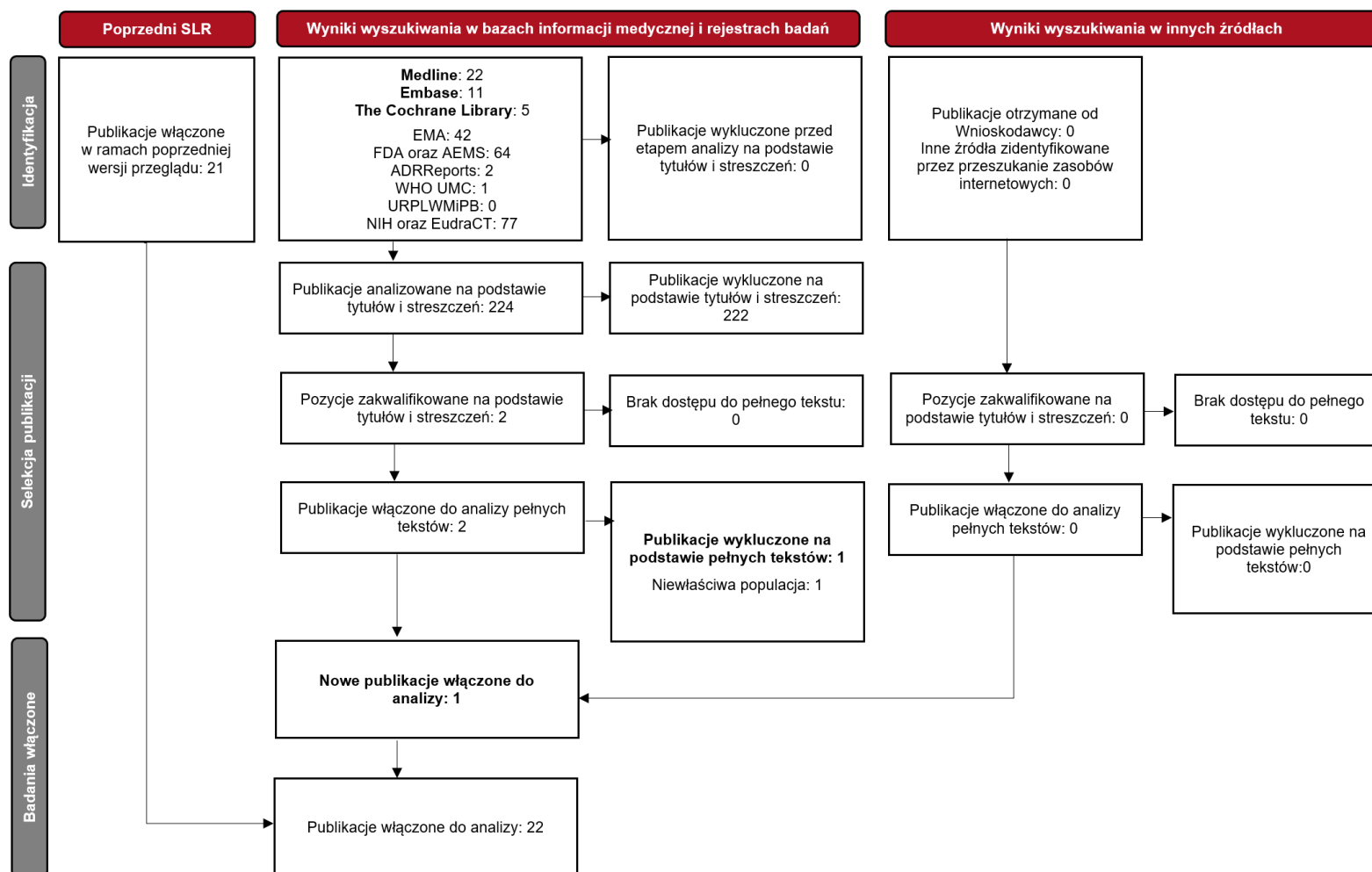
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w załączniku 10.3 (selekcja pierwotna) oraz poniżej (aktualizacja przeglądu), na diagramie PRISMA¹³ (Rysunek 1) [PRISMA 2020].

¹¹ Włączenie wyników tego badania uznano za istotne z uwagi na dużą liczebność grupy chorych, którzy otrzymywali IWO (badanie wczesnego dostępu do leku przeprowadzone na całym świecie)

¹² dane z baz ADRReports, AEMS i WHO UMC zostały również zaktualizowane

¹³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja



3.5. Badania włączone

3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 opracowania wtórne (*Kazmi 2025*, *Matranga 2025*, *Qasim 2025*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Wszystkie przeglądy spełniły 5 na 5 możliwych do spełnienia kryteriów Cook. Na podstawie skali AMSTAR 2 uznano, iż przegląd systematyczny *Kazmi 2025* był przeglądem wysokiej jakości, przegląd *Qasim 2025* – niskiej jakości, a przegląd *Matranga 2025* – bardzo niskiej jakości.

Celem przeglądów było kompleksowe podsumowanie danych dotyczących stosowania nowoczesnych terapii celowanych u chorych z zaawansowanymi nowotworami, w tym nowotworami dróg żółciowych. Przegląd systematyczny *Kazmi 2025* koncentrował się na ocenie korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania dopasowanych terapii celowanych w randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT). Przegląd *Matranga 2025* analizował profil bezpieczeństwa leków ukierunkowanych na mutacje *FGFR* oraz *IDH1*, tj. pemigatynib, futybatynib oraz ivosydenib. Natomiast przegląd *Qasim 2025* zebrał dostępne dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IWO w leczeniu nowotworów z mutacją *IDH1*. Jedynym badaniem uwzględnionym w przeglądach systematycznych dla IWO w CCA było badanie *ClarIDHy*, które również zostało włączone do niniejszej analizy. Żadne z opracowań wtórnych nie przedstawiało porównania IWO względem zdefiniowanego komparatora.

Powyższe analizy wykazały, że IWO istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby u chorych z CCA z mutacją *IDH1*. Korzyść kliniczna wynika głównie ze stabilizacji choroby i wydłużenia PFS, **co podkreśla rolę IWO w uzyskaniu kontroli choroby**. Dodatkowo IWO charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie stwierdzono istotnych różnic w ogólnym ryzyku zdarzeń niepożądanych między grupą leczoną IWO a grupą kontrolną (PLC). Stosowanie odpowiednich strategii dawkowania i monitorowania zdarzeń niepożądanych pozwala utrzymać jakość życia chorych. Analiza przeżycia w odnalezionych przeglądach opierała się na wynikach badania *ClarIDHy* dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), która jest obarczona błędem związanym z wysokim odsetkiem chorych, którzy przeszli z leczenia PLC → IWO po wystąpieniu u nich progresji

choroby. Podejście to może skutkować niedoszacowaniem rzeczywistego efektu klinicznego leczenia IWO, a tym samym nie odzwierciedlać w pełni korzyści z zastosowania tej terapii. Autorzy opracowań wtórnych nie uwzględnili wyników analizy metodą korekty pozwalającej uwzględnić efekt przejścia między interwencjami (RPSFT) dla przeżycia całkowitego, co istotnie wpływało na różnice między grupą IWO a grupą PLC.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 10.4 i 10.5.

3.5.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano 6 badań, w tym:

- 1 rejestracyjne badanie RCT *ClarIDHy* (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, Zhu 2021b, Prager 2024), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa IWO oraz PLC;
- 1 badanie obserwacyjne *Niger 2025* oceniające skuteczność IWO względem historycznej grupy kontrolnej FOLFOX/CAPOX¹⁴. W publikacji *Niger 2025* przedstawiono również wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla pojedynczego ramienia chorych otrzymujących IWO;
- 3 badania obserwacyjne, jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IWO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej:
 - badanie *Cybulska-Stopa 2025*;
 - badanie *Rimini 2023*;
 - badanie *Dreikhausen 2026*;
- 1 badanie niezakończone, jednoramienne *ProviDHe*, dotyczące stosowania IWO w ramach wczesnego dostępu do leku (*Bridgewater 2025*, *Casadei Gardini 2025*, dane ze stron *NCT05876754* oraz *ivosidenib-cca.info*, [REDACTED]).

Badanie *ClarIDHy* to rejestracyjne, randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane PLC badanie 3 fazy. Badanie *ClarIDHy* oceniono jako wysokiej jakości – uzyskało maksymalną liczbę 5 punktów w skali Jadad oraz wykazało niskie ryzyko błędu systematycznego w ocenie RoB 2.0. W grupie kontrolnej PLC, u chorych, u których

¹⁴ schemat chemioterapii: kapacytabina + oksaliplatyna

stwierdzono progresję choroby, dozwolone było przejście do grupy niezaślepionej otrzymującej IWO¹⁵.

W związku z możliwością zmiany leczenia w grupie kontrolnej, wyniki przeżycia chorych przedstawiono zarówno dla populacji ITT, która obejmowała wszystkich pierwotnie, losowo przydzielonych chorych, jak i dla populacji po dopasowaniu metodą RPSFT (umożliwiło to korektę danych z uwzględnieniem przejścia chorych z PLC na stosowanie IWO).

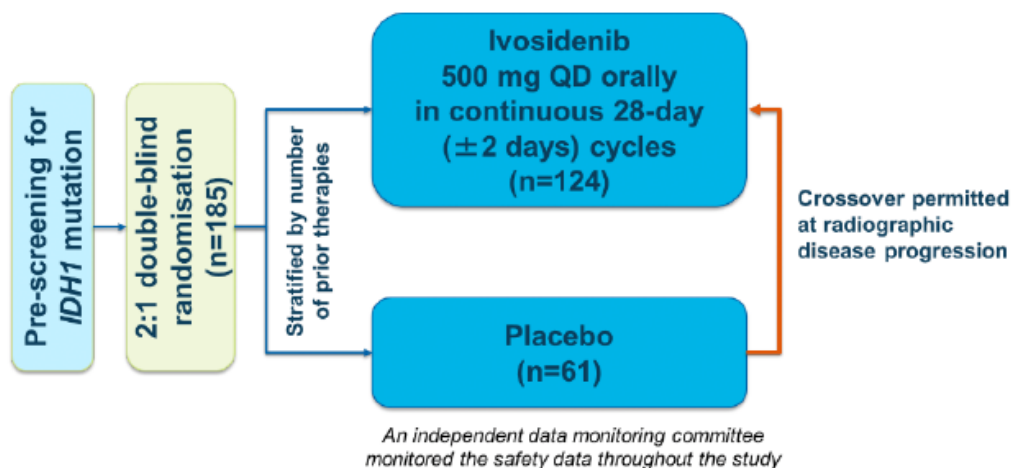
Zgodnie z podejściem EMA oraz NICE, w analizie przeżycia całkowitego, w obecności przejść chorych między ramionami badania **zalecane jest wykorzystanie modeli statystycznych dostosowujących wpływ takiego przejścia, a nie jedynie klasycznej analizy ITT**. Jednym ze stosowanych podejść jest model **RPSFT**, który przy założeniu wspólnego efektu leczenia niezależnie od momentu jego rozpoczęcia pozwala oszacować efektywne czasy przeżycia w hipotetycznych warunkach braku przejścia między ramionami. Odnosząc powyższe do badania *ClarIDHy*, efekt leczenia IWO uzyskany przez osoby, które zmieniły grupę z PLC (z uwzględnieniem czasu leczenia) jest taki sam jak efekt leczenia uzyskany przez chorych pierwotnie przydzielonych do grupy IWO. Analiza RPSFT umożliwia oszacowanie wpływu leczenia na przeżycie całkowite przy ograniczeniu rozmycia efektu wynikającego z intensywnego przejścia chorych między grupami (70%), które jest nieuniknione w analizie ITT w analizowanym problemie zdrowotnym. Jednocześnie, zgodnie ze stanowiskiem EMA, wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością i traktować jako uzupełniające wobec analizy ITT, ze względu na nieweryfikowalne założenia modelowe [EMA 2018, NICE 2014].

Mediana czasu leczenia dla daty odcięcia danych (DCO): 31.01.2019 r. wynosiła 2,6 mies. w grupie IWO oraz 1,6 mies. w grupie PLC. Z kolei dla DCO 31.05.2020 r. mediana czasu leczenia wynosiła odpowiednio 2,8 mies. dla IWO oraz 1,6 mies. dla PLC.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat badania *ClarIDHy*.

¹⁵ autorzy badania określali zmianę leczenia mianem *cross-over* (w dokumentacji NICE [NICE 2014] określane jako ang. *treatment switching*); określenie to nie dotyczyło metodyki całego badania, a jedynie wyżej opisanej możliwości przejścia chorych z progresją choroby

Rysunek 2.
Schemat badania *ClarIDHy*



Skróty: QD – raz dziennie

Źródło: badanie *ClarIDHy* (Abou-Alfa 2020)

Badanie *Niger 2025* to badanie obserwacyjne obejmujące retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie. Do badania włączono 46 chorych leczonych IWO w okresie od maja 2011 r. do września 2024 r. W celu porównania skuteczności IWO ze standardową chemioterapią stosowaną w 2. linii leczenia włączono historyczną grupę kontrolną obejmującą 125 chorych. Spośród nich 41 chorych otrzymywało schematy chemioterapeutyczne FOLFOX lub CAPOX w 2. linii leczenia (w czasie od stycznia 2013 r. do marca 2021 r.). Wyniki w tej grupie porównano z 20 chorymi z kohorty badanej, którzy otrzymywali IWO w 2. linii leczenia. Mediana czasu obserwacji wynosiła 11,9 mies. dla DCO: 01.11.2024 r.

W niniejszej analizie jako komparator wskazany został schemat chemioterapeutyczny FOLFOX (szczegółowy opis wyboru komparatora znajduje się w *APD Tibsovo®*). W badaniu *Niger 2025* w historycznej grupie kontrolnej chorzy otrzymywali FOLFOX lub CAPOX. W publikacji *Niger 2025*, nie przedstawiono szczegółowego rozkładu liczby chorych leczonych poszczególnymi schematami (FOLFOX lub CAPOX). Zidentyfikowano dodatkowo publikację źródłową dla historycznej grupy kontrolnej (*Rimini 2022*), w której opisano diagnostykę molekularną oraz leczenie w 1. linii. W ww. publikacji również nie odnaleziono informacji nt. zastosowanych schematów chemioterapeutycznych w ramach 2. linii leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek ten znajduje potwierdzenie w praktyce klinicznej oraz obowiązujących standardach postępowania. Warto również dodać, iż schemat CAPOX, choć nie został wskazany jako komparator dla IWO

w niniejszej analizie, jest uznawany w wytycznych za akceptowalną alternatywę [Wytyczne Polskie 2025, NCCN 2026, ESMO 2025]. Co więcej, w celu zminimalizowania ryzyka błędu we wnioskowaniu postanowiono przedstawić krótką charakterystykę obu schematów chemioterapeutycznych wraz z oceną ich skuteczności w leczeniu przeciwnowotworowym. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 10.3.

Na podstawie odnalezionych danych literaturowych stwierdzono, iż można założyć porównywalną skuteczność schematu FOLFOX oraz CAPOX w leczeniu chorych na CCA. Zatem uczestnictwo chorych, którzy otrzymywali schemat CAPOX w ramach historycznej grupy kontrolnej można uznać za niewielkie ograniczenie, niewykluczające wnioskowania na podstawie wyników porównania IWO vs FOLFOX w badaniu *Niger 2025*.

Badania obserwacyjne *Cybulska-Stopa 2025* oraz *Rimini 2023* przeprowadzono retrospektywnie, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – odpowiednio w Polsce i we Włoszech. W Polsce lek stosowano w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), natomiast we Włoszech – w ramach programu leczenia chorych. Mediana czasu leczenia wynosiła 2,6 mies. w badaniu *Cybulska-Stopa 2025*, natomiast mediana okresu obserwacji w badaniu *Rimini 2023* wynosiła 13,7 mies.

Badanie obserwacyjne *Dreikhausen 2026* przeprowadzono retrospektywnie na dwóch kohortach przyjmujących IWO: chorych leczonych w niemieckich ośrodkach oraz chorych, dla których dane medyczne pozyskano z globalnej bazy TriNetX. Mediana czasu obserwacji dla kohort wyniosła odpowiednio 34,3 i 12,2 mies.

Badanie jednoramienne ***ProviDHe*** zostało zaprojektowane w celu zapewnienia wczesnego dostępu chorych do ivosydenibu. Badanie to nie zostało zakończone. Natomiast biorąc pod uwagę włączenie ponad 250 chorych z 15 krajów z całego świata, uznano za wartościowe i zasadne przedstawienie w raporcie dotychczas uzyskanych wyników z pośredniego okresu obserwacji, na podstawie abstraktów konferencyjnych [REDACTED].

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 10.6.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (IWO)	Komparator
<i>ClarIDHy</i>	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 RoB 2.0: niskie ryzyko błędu	<u>Abou-Alfa 2020:</u> DCO: 31.01.2019 r.: mediana (IQR) OBS dla PFS: 6,9 mies. (2,8; 10,9); mediana (IQR) czasu leczenia IWO: 2,6 mies. (1,4; 6,0) oraz PLC: 1,6 mies. (1,1; 2,7). <u>Zhu 2021, Zhu 2021b, Prager 2024:</u> DCO: 31.05.2020 r.: mediana (zakres) czasu leczenia IWO: 2,8 mies. (0,1; 34,4) oraz PLC: 1,6 mies. (0,0; 6,9). <u>EMA 2023:</u> DCO: 21.06.2021 r.	Dorośli chorzy z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym CCA z mutacją <i>IDH1</i> , leczeni maksymalnie dwiema liniami choroby zaawansowanej w wywiadzie. Po niepowodzeniu 1. linii: 52-54% chorych, 2. linii: 46-48% chorych. ECOG 0-1: 98-99% chorych.	<i>Zhu 2021:</i> Grupa IWO: N= 126 Grupa PLC: N=61	IWO 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (±2 dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1. Uwagi: Leczenie miało być kontynuowane do momentu progresji choroby w ocenie badacza, wystąpienia innej niedopuszczalnej toksyczności, potwierdzonej ciąży, zgonu, wycofania zgody, utraty kontaktu z chorym lub odśledzenia bądź zakończenia badania. Chorzy z grupy PLC mogli przejść do grupy stosującej IWO w sposób niezaślepienie po progresji choroby potwierdzonej radiologicznie zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1. w ocenie badacza.	<u>PLACEBO:</u> PLC 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (±2 dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1.
<i>Niger 2025</i>	Badanie obserwacyjne z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z historyczną grupą kontrolną;	NOS: Ogółem: 8/9 pkt.	Mediana (95% CI): 11,9 (1,09; 23,2) mies., DCO: 01.11.2024 r.	Chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, histologicznie potwierdzonym CCA z mutacją <i>IDH1</i> . Po niepowodzeniu 1. linii: 20 (43,5%) chorych 2. linii: 16 (34,8%) chorych	Grupa IWO: N=46 <u>Porównanie IWO vs FOLFOX/CAPOX:</u> Grupa IWO: N=20 Grupa FOLFOX/CAPOX: N=41	IWO w dawce 500 mg/dzień w nieprzerwanych 28-dniowych cyklach.	<u>Historyczna grupa kontrolna:</u> [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] FOLFOX/CAPOX w standardowych dawkach.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (IWO)	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d (wyniki dla IWO); <i>superiority</i> dla porównania IWO vs FOLFOX/CAPOX			≥3. linii: 10 (21,7%) chorych. ECOG=0: ok. 48% chorych, ECOG≥1: ok. 52% ^{^^} chorych. <u>Historyczna grupa kontrolna:</u> Chorzy leczeni FOLFOX/CAPOX w 2. linii leczenia z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z mutacją <i>IDH1</i> . ECOG=0: ok. 51% chorych, ECOG≥1: ok. 49% ^{^^^} chorych.			
<i>Cybulska-Stopa 2025</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, RWE w Polsce, leczenie w ramach RDTL; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 14,5/18 (badanie retrospektywne; brak kryteriów wykluczenia; brak opisu leczenia wspomagającego; brak informacji na temat utraty chorych z badania)	Mediana (zakres) czasu leczenia: 2,6 mies. (1,0; 13,9). DCO: 30.11.2024 r.	Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA z mutacją <i>IDH1</i> , leczeni IWO w ramach RDTL w Polsce. Po niepowodzeniu 1. linii: 2 (15,4%) chorych 2. linii: 19 (76,9%) chorych 3. linii: 1 (7,7%) chory. ECOG 0-1: 92,3% chorych.	Grupa IWO: N=13	IWO 500 mg (2 tabl. po 250 mg każda) doustnie raz na dobę. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, zgonu lub wycofania zgody na leczenie.	n/d
<i>Rimini 2023</i>	Badanie obserwacyjne, z retrospektywną analizą danych	IHE: 15,5/18 (brak kryteriów wykluczenia; brak opisu leczenia)	Mediana (95% CI): 13,7 mies. (7,3; 16,5)	Chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z mutacją <i>IDH1</i> , leczeni	Grupa IWO: N=11	IWO 500 mg/dzień w ciągłych 28-dniowych cyklach	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (IWO)	Komparator
	zbieranych prospektywnie, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	wspomagającego; brak informacji na temat utraty chorych z badania)		IWO w ramach programu leczenia chorych we Włoszech. Po niepowodzeniu 1. linii: 2 (18,2%) chorych 2. linii: 7 (63,6%) chorych 3. linii: 2 (18,2%) chorych. ECOG 0-1: ok. 73% chorych. [^] [^] [^] [^]		w ramach programu leczenia chorego (<i>named patient use program</i>).	
Dreikhausen 2026	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Kohorta niemiecka: 13,5/17 pkt. [#] Kohorta TriNetX: 12,5/17 pkt. ^{##}	<u>Kohorta niemiecka</u> : mediana (IQR): 34,3 mies. (20,7); <u>Kohorta TriNetX</u> : mediana (IQR): 12,2 mies. (19,4)	<u>Kohorta niemiecka</u> : chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA z mutacją <i>IDH1</i> leczeni IWO w jednym z czterech ośrodków w Niemczech. Po niepowodzeniu 1. linii: 10 (71,4%) chorych 2. linii: 1 (7,1%) chorych 3. linii: 3 (21,4%) chorych; <u>Kohorta TriNetX</u> : chorzy z rozpoznaniem CCA leczeni IWO**	<u>Kohorta niemiecka</u> IWO: N=14; <u>Kohorta TriNetX</u> IWO: N=228	IWO p.o. (b/d o dawce i czasie leczenia)	n/d
ProviDHe	Badanie eksperymentalne, fazy 3b, jednoramienne, wczesnego dostępu do leku, wieloośrodkowe, międzynarodowe, trwające. Klasyfikacja AOTMiT: IID	IHE: odstąpiono od oceny jakości badania (badanie opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych)	Mediana (zakres) czasu leczenia: 2,8 mies. DCO: 17.01.2025 r.	Dorośli chorzy z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym CCA z mutacją <i>IDH1</i> , leczeni co najmniej 1. linią leczenia choroby zaawansowanej w wywiadzie. Po niepowodzeniu 1. linii: 103 (39,3%) chorych 2. linii: 71 (27,1%)	Grupa IWO: N=262 (ocena skuteczności) N=249 (ocena bezpieczeństwa)	IWO 500 mg/dzień p.o. Leczenie kontynuowano tak długo jak było skuteczne, do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii lub do momentu dostępu	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (IWO)	Komparator
	Podejście do testowanej hipotezy: n/d.			chorych ≥3. linii: 60 (22,9%) chory. ECOG 0-1: 99,6% chorych*.		do leku na receptę.	

Skróty: CI – przedział ufności; ECOG – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych; IQR – rozstęp międzykwartylowy; NOS – skala Newcastle-Ottawa; OBS – obserwacja; RWE – rzeczywista praktyka kliniczna

^^nie podano szczegółowych informacji jaki odsetek chorych w badaniu *Niger 2025* miał wynik ECOG wynoszący 1, a ile chorych charakteryzowało się gorszym stanem sprawności. Autorzy badania wskazują jednak, iż stan sprawności chorych był bardzo dobry, głównie z uwagi na wysoki odsetek chorych z ECOG=0

^^^w publikacji *Rimini 2022*, zawierającej opis populacji, z której dobrano historyczną grupę kontrolną do porównania z IWO podano, iż chorzy z ECOG 0-1 stanowili ok. 75% chorych ogółem, a dla ok. 19% chorych brak było danych

^^^^pozostali chorzy zostali określani jako b/d

#grupa niemiecka: 13,5/17 (badanie retrospektywne; chorzy włączani na różnych etapach choroby; brak jasnego opisu interwencji; niepełny opis dodatkowych interwencji)

##grupa TriNetX: 12,5/17 (badanie retrospektywne; chorzy włączani na różnych etapach choroby; brak jasnego opisu interwencji i dodatkowych interwencji; niepełna charakterystyka chorych)

*brak danych dla jednego chorego

**w publikacji nie podano informacji czy kohorta chorych z bazy TriNetX stosujących IWO miała potwierdzony status mutacji *IDH1*, niemniej jednak należy uwzględnić fakt, iż baza ta zbierała dane z rzeczywistej praktyki klinicznej na świecie. Zatem biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne dla leku Tibsovo®, które wymaga potwierdzenia obecności mutacji *IDH1*, założono, że wszyscy chorzy w tej kohorcie spełniali kryteria pod tym względem

3.5.2.1. Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

We wszystkich badaniach włączono dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją *IDH1*, leczonych IWO w dawce 500 mg (zgodnie ze schematem zamieszczonym w *ChPL Tibsovo®*). Moment rozpoczęcia terapii był różny w badaniach, jednakże wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni co najmniej 1. linią terapii systemowej (chemioterapia). W badaniach *ClarIDHy*, *ProviDHe*, *Dreikhausen 2026* oraz *Niger 2025* leczenie IWO najczęściej rozpoczynano w 2. lub 3. linii leczenia. Natomiast w badaniach *Rimini 2023* i *Cybulska-Stopa 2025* dominowała 3. linia leczenia (odpowiednio 63,6% i 77% chorych).

Porównanie ivosydenibu względem wybranego komparatora było dostępne wyłącznie dla chorych leczonych w 2. linii terapii, co jest zgodne z zaleceniami międzynarodowych wytycznych klinicznych (szczegółowy opis przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego) i prawdopodobnym pozycjonowaniem IWO w rzeczywistej praktyce po objęciu refundacją. Wnioskowane wskazanie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmuje jednak również chorych leczonych w 3. i kolejnych liniach terapii. Wyniki dla pełnej populacji (tj. chorych leczonych w 2., 3. i kolejnych liniach łącznie) przedstawiono na podstawie pozostałych dostępnych badań dotyczących ivosydenibu. Zatem w niniejszej analizie zawarto dane dla pełnej populacji wnioskowanej.

Zdecydowana większość chorych w badaniach charakteryzowała się sprawnością ECOG 0 lub 1. Jedynie w badaniu *Niger 2025* nie podano szczegółowej informacji jaki odsetek chorych z wynikiem ECOG ≥ 1 , stanowią chorzy z wynikiem ECOG=1, a w badaniu *Rimini 2023* brak danych obejmował 27,3% chorych. Biorąc pod uwagę, iż są to badania RWE, można przypuszczać, że IWO w praktyce klinicznej nie był stosowany u chorych ze złym stanem sprawności.

Ocena pozostałych kryteriów dotyczących stanu klinicznego chorego w pozostałych badaniach (badania RWE lub wczesnego dostępu do leku) była ograniczona z uwagi na niewielką ilość danych zaprezentowanych w publikacjach. Warto jednak pamiętać, że ivosydenib w praktyce klinicznej powinien być stosowany u chorych zgodnie z zapisami *ChPL Tibsovo®*. Zatem włączanie chorych z nieadekwatną wydolnością narządową czy obecnymi przeciwwskazaniami do stosowania IWO nie powinno mieć miejsca w praktyce klinicznej.

W związku z powyższym uznano, że wyniki dla populacji z włączonych badań można odnieść do populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe cechy populacji docelowej (zgodnie z zapisami proponowanego Programu lekowego B.5), w porównaniu z populacją włączono do analizowanych badań.

Tabela 4.
Ocena zgodności populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego B.5	Zgodność populacji z badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia					
	Badanie <i>ClarIDHy</i>	Badanie <i>Niger 2025</i>	Badanie <i>Cybulska-Stopa 2025</i>	Badanie <i>Rimini 2023</i>	Badanie <i>ProviDHe</i>	Badanie <i>Dreikhausen 2026[^]</i>
Wiek ≥ 18 . r.ż.	TAK Do badania włączano chorych w wieku ≥ 18 . r.ż.	TAK Chorzy w badaniu byli w wieku w zakresie od 32. do 76. r.ż.	TAK W badaniu byli leczeni chorzy w wieku w zakresie od 40. do 78. r.ż.	TAK W badaniu brali udział chorzy w wieku w zakresie między 38. a 76. r.ż.	TAK Do badania włączano chorych w wieku ≥ 18 . r.ż.	TAK W badaniu byli leczeni chorzy w wieku w zakresie od 43. do 82. r.ż.
Zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i>	TAK Do badania włączano chorych z potwierdzonym histopatologicznie zaawansowanym CCA z mutacją <i>IDH1</i> .	TAK Do badania włączono chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z mutacją <i>IDH1</i> .	TAK W badaniu brali udział chorzy z zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z mutacją <i>IDH1</i> .	TAK Do badania włączono chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA, z mutacją <i>IDH1</i> .	TAK Do badania włączono chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z mutacją <i>IDH1</i> .	TAK Do badania włączono chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA, z mutacją <i>IDH1</i> .
Progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego	TAK Do badania włączano chorych z max. 2 liniami leczenia choroby zaawansowanej w wywiadzie, z czego 1 oparta na GEM lub 5-FLU. Chorzy leczeni IWO/PLC w 2. linii leczenia stanowili 52-54% chorych, a w 3. linii leczenia 46-48% chorych.	TAK Chorzy leczeni IWO w 2. linii leczenia stanowili 43,5% chorych, w 3. linii leczenia 34,8% chorych, a w kolejnych liniach 21,7% chorych.	TAK W badaniu 15,4% chorych było leczonych wcześniej 1 linią leczenia, 76,9% chorych 2 liniami leczenia oraz 7,7% chorych 3 liniami leczenia.	TAK W badaniu brało udział 18,2% chorych po 1. linii leczenia, 63,6% chorych po 2. linii leczenia oraz 18,2% chorych po 3. linii leczenia.	TAK W badaniu brało udział 39,3% chorych po 1. linii leczenia, 27,1% chorych po 2. linii leczenia oraz 22,9% chorych po ≥ 3 . linii leczenia. W badaniu brało również udział 10,7% chorych nieleczonych uprzednio terapią zaawansowaną*.	TAK W badaniu brało udział 71,4% chorych po 1. linii leczenia, 7,1% chorych po 2. linii leczenia oraz 21,4% chorych po ≥ 3 . linii leczenia.
Wynik ECOG 0-1	TAK	Prawdopodobnie TAK	TAK	Prawdopodobnie TAK	TAK	TAK

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego B.5	Zgodność populacji z badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia					
	Badanie <i>ClarIDHy</i>	Badanie <i>Niger 2025</i>	Badanie <i>Cybulska-Stopa 2025</i>	Badanie <i>Rimini 2023</i>	Badanie <i>ProvidHe</i>	Badanie <i>Dreikhausen 2026</i> [^]
	ECOG 0-1 raportowano u 98-99% chorych.	ECOG 0 raportowano u 47,8% chorych, a ECOG ≥1 uzyskało 52,2% chorych. Nie podano odsetka chorych z ECOG=1.	ECOG 0-1 raportowano u ok. 92% chorych.	ECOG 0-1 raportowano u 72,7% chorych (b/d dla 27,3%).	ECOG 0-1 raportowano u 99,6% chorych**.	ECOG 0-1 raportowano u 85,7% chorych. ECOG 2-3 raportowano u 14,3% chorych*
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii	TAK Utrzymanie parametrów hematologicznych oraz funkcji wątroby i nerek w granicach normy lub na poziomie akceptowalnym zgodnie z protokołem badania stanowiły kryterium włączenia do badania.	Prawdopodobnie TAK U 81,2% chorych stężenie albumin było w normie, u 48,7% chorych stężenie AST było w normie oraz u 74,4% chorych stężenie ALT było w normie.	Prawdopodobnie TAK (badanie RWE)		Prawdopodobnie TAK (badanie wczesnego dostępu do leku)	Prawdopodobnie TAK (badanie RWE)
Brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną ChPL	TAK	Prawdopodobnie TAK (badanie RWE)			Prawdopodobnie TAK (badanie wczesnego dostępu do leku)	Prawdopodobnie TAK (badanie RWE)
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych	TAK Istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazania do	Prawdopodobnie TAK (badanie RWE)			TAK Zakażenie HBV, HCV, HIV lub AIDS, a także poważny zabieg operacyjny (<4 tygodni)	Prawdopodobnie TAK (badanie RWE)

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego B.5	Zgodność populacji z badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia					
	Badanie <i>ClarIDHy</i>	Badanie <i>Niger 2025</i>	Badanie <i>Cybulska-Stopa 2025</i>	Badanie <i>Rimini 2023</i>	Badanie <i>ProVIDHe</i>	Badanie <i>Dreikhausen 2026</i> [^]
stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL	terapii stanowiły element kryteriów wykluczenia.				stanowiły element kryteriów wykluczenia.	
Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym	TAK Objawowe przerzuty do mózgu wymagające leczenia sterydami stanowiły kryterium wykluczenia.		b/d		TAK Objawowe przerzuty do mózgu wymagające leczenia sterydami stanowiły kryterium wykluczenia.	b/d
Zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy)	Tak Do badań włączano chorych, którzy wyrazili zgodę na stosowanie określonych protokołem metod antykoncepcji.		b/d		TAK Kryterium wykluczenia z badania stanowiła ciąża i karmienie piersią	b/d

Skróty: GEM – gemcytabina

*ograniczenie

**brak informacji dla jednego chorego

[^]uwzględniono w ramach oceny dane dotyczące kohorty niemieckiej (w publikacji przedstawiono niewiele danych dotyczących kohorty TriNetX co stanowi ograniczenie w interpretacji wyników dla tej kohorty)

3.5.2.2. Ocena homogeniczności

W badaniu *Niger 2025* porównanie IWO vs FOLFOX przeprowadzono z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej. W celu zapewnienia homogeniczności porównywanych grup pod względem cech klinicznych, autorzy publikacji przeprowadzili analizę z wykorzystaniem PS, do obliczenia IPTW.

Pod uwagę brano następujące początkowe dane kliniczne:

- wiek (≤ 70 / > 70 lat);
- płeć (kobieta / mężczyzna);
- operacja chirurgiczna w wywiadzie (tak / nie);
- czas trwania PFS w czasie leczenia w 1. linii (< 7 mies. / ≥ 7 mies.);
- odpowiedź na leczenie w 1. linii (ORR / PD);
- wynik w skali ECOG (0 / > 0);
- stężenie markerów CA 19-9 (norma / poza normą);
- stosunek neutrofili do limfocytów (< 3 / > 3);
- stężenie albumin (norma / poza normą);
- stężenie AST (norma / poza normą);
- stężenie ALT (norma / poza normą).

Na podstawie powyższych danych klinicznych stwierdzono brak różnic między porównywanymi grupami (p-wartość dla każdego czynnika wynosiła $> 0,05$).

Co więcej, wszyscy chorzy, których włączono do analizy porównawczej mieli stwierdzoną progresję choroby po 1. linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej CCA, a także posiadali potwierdzoną mutację w genie *IDH1*.

Wszystkie powyższe informacje świadczą o wysokiej homogeniczności porównywanych grup.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku (10.6.2).

3.5.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA 2023, ChPL Tibsovo®];
- 1 publikacje FDA oraz 1 wpis w bazie AEMS [FDA 2023, AEMS 2026];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2026];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2026].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono rekordów opisujących badania kliniczne zakończone (nieopublikowane) dla IWO w analizowanym wskazaniu.

3.6. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 10.6. Informację odnośnie do sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.1.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Skuteczność		
Przeżycie wolne od progresji choroby	<i>ClarIDHy</i>	Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie centralnej to <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> określony przez niezależne, zaślepione IRC zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.
	<i>Niger 2025</i>	W badaniu <i>Niger 2025</i> przeżycie wolne od progresji choroby stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia IWO do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
	<i>Cybulska-Stopa 2025</i>	W badaniu <i>Cybulska-Stopa 2025</i> przeżycie wolne od progresji choroby obliczono od momentu rozpoczęcia leczenia IWO do wystąpienia progresji choroby wg. kryteriów RECIST lub do wystąpienia zgonu albo ostatniego udokumentowanego kontaktu.
	<i>Rimini 2023</i>	W badaniu <i>Rimini 2023</i> przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia IWO do progresji choroby lub zgonu.
	<i>ProVIDHe</i>	W badaniu <i>ProVIDHe</i> przeżycie wolne od progresji choroby definiowano się jako czas od daty włączenia do badania do daty nasilenia lub progresji choroby. Ocenę oparto na badaniach guza wykonywanych przez badacza zgodnie z lokalną praktyką kliniczną [NCT05876754].
	<i>Dreikhausen 2026</i>	W badaniu <i>Dreikhausen 2026</i> przeżycie wolne od progresji choroby definiowano się jako czas od daty rozpoczęcia leczenia IWO do daty radiologicznej progresji choroby lub do daty odcięcia danych (DCO: 25.11.2025 r.), lub do daty zgonu.
	Kierunek zmian Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy [Ocana 2011]. Znaczenie PFS zależy od stadium choroby: w terapii adjuwantowej i w 1. linii leczenia przewlekłych nowotworów PFS jest akceptowalnym wskaźnikiem skuteczności, natomiast w przypadkach choroby przerzutowej jego interpretacja wymaga wsparcia danymi dotyczącymi OS i/lub jakości życia [Raport HTAR-HTAA 2022]. Dla każdego punktu końcowego dotyczącego przeżycia klinicznie istotne jest każde wydłużenie czasu przeżycia, co odpowiada przyjęciu wartości MCID równej 0. Oznacza to, że każde wydłużenie przeżycia jest istotne klinicznie [Standfield 2012]. Progresja objawowa często stanowi punkt końcowy o wyraźnym znaczeniu klinicznym, podczas gdy progresja oceniana według kryteriów RECIST pełni rolę zastępczego punktu końcowego [Raport HTAR-HTAA 2022].	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Przeżycie całkowite	<i>ClarIDHy</i>	Przeżycie całkowite stanowi <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u> , zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Chorzy, u których nie wystąpił zgon do momentu odcięcia danych byli cenzurowani w dniu ostatniego kontaktu.
	<i>Niger 2025</i>	W badaniu <i>Niger 2025</i> przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia IWO do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.
	<i>Cybulska-Stopa 2025</i>	W badaniu <i>Cybulska-Stopa 2025</i> przeżycie całkowite obliczano od momentu rozpoczęcia terapii IWO do wystąpienia zgonu albo ostatniego udokumentowanego kontaktu.
	<i>Rimini 2023</i>	W badaniu <i>Rimini 2023</i> przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia IWO do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	<i>ProviDHe</i>	W badaniu <i>ProviDHe</i> przeżycie całkowite definiowano się jako czas od daty włączenia do badania do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [NCT05876754].
	<i>Dreikhausen 2026</i>	W badaniu <i>Dreikhausen 2026</i> przeżycie całkowite definiowano się jako czas od daty rozpoczęcia leczenia IWO do daty zgonu. Analizy przeżycia przeprowadzano za pomocą oprogramowania R (wersja 4.5.1.)
	Kierunek zmian Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna Całkowite przeżycie jest jednym z kluczowych i klinicznie najbardziej istotnych punktów końcowych w randomizowanych badaniach kontrolowanych nowotworów. Jego pomiar jest prosty, precyzyjny i oparty na obiektywnych, ilościowych danych. Aby wiarygodnie ocenić OS, konieczne jest objęcie badaniem większej liczby chorych oraz prowadzenie długotrwałej obserwacji. Dodatkowo, stosowanie przez chorych innych terapii przeciwnowotworowych może zaburzać interpretację wyników [FDA 2018]. W kontekście punktów końcowych dotyczących przeżycia przyjmuje się, że MCID wynosi 0, co oznacza, że każde wydłużenie życia chorego ma znaczenie kliniczne [Standfield 2012].	
Odpowiedź na leczenie (ORR, DCR, CR, PR, SDi, PD)	<i>ClarIDHy</i>	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi w ocenie regionalnej stanowi <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> .
	<i>Niger 2025</i>	W badaniu <i>Niger 2025</i> wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) na leczenie stanowił drugorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako odsetek CR i PR na leczenie IWO. Odpowiedź na leczenie oceniono za pomocą tomografii komputerowej (TK) oraz klasyfikowano jako: CR, PR, SDi lub PD zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie lokalnej. Badania obrazowe wykonywano w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w badaniu i nie były one poddawane centralnej weryfikacji.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		W badaniu Niger 2025 wskaźnik kontroli choroby (DCR) stanowił drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako odsetek ORR powiększony o odsetek SDi w trakcie leczenia IWO.
	<i>Cybulska-Stopa 2025</i>	W badaniu <i>Cybulska-Stopa 2025</i> wskaźnik obiektywnej odpowiedzi zdefiniowano jako odsetek CR i PR w trakcie leczenia. W badaniu <i>Cybulska-Stopa 2025</i> wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek CR, PR ¹⁶ oraz SDi w trakcie leczenia IWO.
	<i>Rimini 2023</i>	W badaniu <i>Rimini 2023</i> wskaźnik obiektywnej odpowiedzi zdefiniowano jako odsetek CR i PR w trakcie leczenia IWO. W badaniu <i>Rimini 2023</i> wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek CR i PR oraz SDi podczas leczenia IWO.
	<i>ProVIDHe</i>	W badaniu <i>ProVIDHe</i> czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowano się jako czas od daty uzyskania odpowiedzi do daty progresji choroby lub zgonu. Ocenę oparto na badaniach guza wykonywanych przez badacza zgodnie z lokalną praktyką kliniczną [NCT05876754]. Oceniano czas trwania odpowiedzi, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, PR, SDi, DCR, PD oraz odpowiedź całkowitą. Do analizy chorych osiągających najlepszą odpowiedź nie kwalifikowano chorych, którzy nie osiągnęli CR, PR, SDi ani PD, ponieważ uznaje się, że nie osiągnęli najlepszej odpowiedzi.
	<i>Dreikhausen 2026</i>	W badaniu <i>Dreikhausen 2026</i> wskaźnik kontroli choroby zdefiniowano jako suma odsetka CR i PR oraz SDi podczas leczenia IWO.
	Kierunek zmian Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia. Im niższa częstość występowania PD tym wyższa skuteczność leczenia. Interpretacja SDi zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD). Istotność kliniczna Osiągnięcie wydłużenie całkowitego czasu przeżycia bywa trudne, dlatego dodatkowym wskaźnikiem oceny rzeczywistej skuteczności terapii może być wskaźnik obiektywnej odpowiedzi. Standardem w ocenie odpowiedzi nowotworów litych w badaniach klinicznych i praktyce lekarskiej są kryteria RECIST 1.1, które pozwalają na ujednolicone monitorowanie efektów leczenia oraz ułatwiają wymianę informacji między ośrodkami prowadzącymi terapię. Z tego powodu RECIST 1.1 są zalecane do oceny odpowiedzi na leczeni w guzach litych [Płużański 2014].	

¹⁶autorzy publikacji wskazali PD jako składową DCR, co wskazuje na prawdopodobny błąd piśmienniczy. Z powszechnie przyjętą definicją DCR oraz na podstawie analizy wyników pozostałych badań uznano, że składową DCR powinna to być PR.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	W nowotworach o agresywnym przebiegu, takich jak rak dróg żółciowych, punkty końcowe oparte wyłącznie na ocenie odpowiedzi guza nie są uznawane za wystarczająco miarodajne do oceny klinicznej skuteczności leczenia, ponieważ nie wykazują stabilnej i przewidywalnej korelacji z przeżyciem całkowitym. W tej grupie chorych za klinicznie najbardziej istotne uznaje się punkty końcowe dotyczące przeżycia, w szczególności OS oraz PFS [Cooper 2020].	
Jakość życia	ClarIDHy	Ocena jakości życia stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. W tym celu wykorzystano kwestionariusz EORTC: moduł QLQ-C30 oraz moduł specyficzny dla raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego EORTC QLQ-BIL21. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to narzędzie służące do oceny jakości życia chorych onkologicznych. Składa się z 30 pytań tworzących 3 grupy: skale funkcjonowania, skale objawów oraz globalną oceną jakości życia [Aronson 1993]. Moduł EORTC QLQ-BIL21 stanowi uzupełnienie kwestionariusza QLQ-C30 i został opracowany specjalnie dla chorych z nowotworami dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Obejmuje 21 pytań podzielonych na 7 podskali tematycznych: objawy związane z zaburzeniami dróg żółciowych, objawy bólowe, objawy związane z odżywianiem, objawy związane z leczeniem, niepokój dotyczący przyszłości, problemy z ciałem i wizerunkiem oraz problemy z kontaktami społecznymi. Odpowiedzi udzielane są w 4-stopniowej skali Likerta: 1 – wcale; 2 – trochę; 3 – dość oraz 4 – bardzo [Kaupp-Roberts 2016]. Dodatkowo w badaniu chorzy wypełniali pytanie kotwiczące PGI-C dotyczące funkcjonowania fizycznego, służące do oceny subiektywnie odczuwanej zmiany stanu zdrowia w trakcie leczenia. W badaniu <i>ClarIDHy</i> jako główne wyniki jakości życia przedstawiono wyniki oceny podskali dotyczących funkcjonowania fizycznego, bólu i utraty apetytu (EORTC-QLQ-C30) oraz podskali bólu i objawów związanych z odżywianiem (EORTC QLQ-BIL21).
	Kierunek zmian W kwestionariuszu EORTC QLQ-C30: <u>podskala funkcjonowania oraz globalnej oceny QoL</u> – wyższy wynik oznacza skuteczniejsze leczenie oraz <u>podskala objawów</u>: niższy wynik oznacza skuteczniejsze leczenie W kwestionariuszu EORTC QLQ-BIL21: <u>podskale dotyczące objawów (4 podskale)</u>: im niższy wynik tym skuteczniejsze leczenie oraz <u>podskale funkcjonalne (3 podskale)</u>: im wyższy wynik tym skuteczniejsze leczenie. Istotność kliniczna Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest czuły na zmiany stanu klinicznego chorych – różnice w wynikach skali odpowiadają zmianom obserwowanym w przebiegu choroby lub w odpowiedzi na leczenie [Aronson 1993]. Moduł EORTC QLQ-BIL21 uzupełnia kwestionariusz QLQ-BIL21, umożliwiając bardziej szczegółową ocenę jakości życia w specyficznej grupie chorych na CCA oraz raka pęcherzyka żółciowego. Wysoka trafność kulturowa i kliniczna jest uzasadniona opracowaniem tej skali z udziałem chorych i klinicystów z wielu krajów. Dodatkowo kwestionariusz ten ma potwierdzoną rzetelność (α Cronbacha >0,70 dla większości podskali) oraz czułość na zmiany kliniczne, np. w odpowiedzi na progresję choroby lub leczenie [Kaupp-Roberts 2016].	
Profil bezpieczeństwa		
Bezpieczeństwo	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: - niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; - związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; - możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; - prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; - definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne. TEAE – są to zdarzenia niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia. W badaniach <i>ClarIDHy</i>, <i>Niger 2025</i>, <i>Rimini 2023</i> i <i>Cybulska-Stopa 2025</i> zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia IWO, które oceniono według skali CTCAE dotyczących zdarzeń niepożądanych. W badaniu <i>ClarIDHy</i> oceniono TEAE.	
	Kierunek zmian Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Istotność kliniczna Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]	

Skróty: AESI – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; BIL21 – moduł dotyczący dróg żółciowych; CR – całkowita odpowiedź; CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych; DCR – wskaźnik kontroli choroby; EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka; GCP – dobra praktyka kliniczna; IRC – niezależne centrum radiologiczne; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica; PD – progresja choroby; PGI-C – globalna ocena zmiany stanu zdrowia według chorego; PR – częściowa odpowiedź; QoL – jakość życia; SDI – stabilna choroba; TEAE – zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia; TK – tomografia komputerowa

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.7.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny różnica ryzyka (**RD**) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹⁷ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia,

¹⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.4 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.7.2. Plan analizy statystycznej – badanie *ClarIDHy*

Kluczowe informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu *ClarIDHy* opisano w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Opis analizy statystycznej w badaniu *ClarIDHy*

Kategoria	Opis
Określenie wielkości próby	Zakładając wartość parametru HR na poziomie 0,5 dla przeżycia wolnego od progresji, wymaganych było 131 zdarzeń PFS, aby zapewnić 96% mocy statystycznej przy jednostronnym poziomie istotności α wynoszącym 0,025, umożliwiającym odrzucenie hipotezy zerowej. Analizy OS przeprowadzono jednorazowo w czasie ostatecznej analizy PFS i zostaną powtórzone po wystąpieniu 150 zdarzeń OS, około 24 miesiące po randomizacji ostatniego chorego. Zakładając wartość HR na poziomie 0,67 dla OS, 150 zgonów zapewni 64% mocy statystycznej przy jednostronnym poziomie istotności α wynoszącym 0,025.
Analizowana populacja	<u>Analizę skuteczności</u> przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich losowo przydzielonych chorych do grupy (dotyczyło głównych analiz skuteczności oraz innych analiz, chyba że określono inaczej). <u>Analiza bezpieczeństwa</u> została przeprowadzona z udziałem wszystkich chorych leczonych tj. obejmując wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Grupą terapeutyczną była faktycznie otrzymana terapia przed zmianą leczenia, chyba że określono inaczej. <u>Grupa PLC→IWO</u> : populacja określana jako chorzy, którzy zmienili leczenie i obejmowała chorych z grupy PLC, którzy po radiograficznej progresji choroby przeszli na leczenie otwarte IWO.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, w ocenie IRC na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1.
Drugorzędowe punkty końcowe	OS – pierwszy kluczowy drugorzędowy punkt końcowy definiowany zgodnie testowaniem sekwencyjnym (<i>Zhu 2021</i>). Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe: obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania odpowiedzi, PFS w ocenie regionalnej, farmakokinetyka, farmakodynamika, jakość życia.
Metody statystyczne (publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i>)	Do oszacowania HR oraz 95% CI dla porównania PFS i OS między grupami otrzymującymi IWO i PLC, zastosowano model regresji Coxa stratyfikowany według czynnika stratyfikacji randomizacji. Test log-rank stratyfikowany według czynnika stratyfikacji randomizacji, wykorzystano do oceny istotności statystycznej. Przedziały ufności 95% dla oszacowań przeżycia obliczono za pomocą transformacji log-log. <u>Zasady ogólne:</u> Wszystkie punkty końcowe dotyczące czasu do zdarzenia oszacowano za pomocą metod Kaplana-Meiera. Statystyki opisowe wykorzystano do podsumowania danych dotyczących bezpieczeństwa, oceny odpowiedzi na leczenie, danych dotyczących jakości życia oraz danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Wszystkie podane w badaniu wartości p są jednostronne (wyjątki wskazano poniżej). Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 9.4). <u>Ocena jakości życia:</u> Zastosowano model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami zmiany wyniku w skali od wartości początkowych dla każdej kluczowej podskali. Wartości stałe: wartość początkowa, leczenie, wizyta oraz interakcja leczenie-wizyta. Efekt losowy: chory.

Kategoria	Opis
	Wizyta była traktowana jako zmienna kategoriowa. Zastosowano macierz kowariancji o strukturze symetrii złożonej. Przedstawiono dwustronne wartości p.
Metody statystyczne (publikacja Zhu 2021)	OS: Testowanie przeprowadzono dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej dla PFS (w ocenie IRC). W celu kontroli błędu I rodzaju poziom przyjęto jednostronny IS $p=0,025$. Analizę OS zaplanowano dwukrotnie: w czasie analizy pierwotnego punktu końcowego PFS oraz po wystąpieniu 150 zdarzeń OS (ostateczna analiza OS). Do oceny OS wykorzystano jednostronny test log-rank. Współczynnik HR oszacowano na podstawie modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Pierwotna analiza OS opierała się na populacji ITT, która nie uwzględnia efektu zmiany leczenia w grupie kontrolnej. W związku z tym, zgodnie z założeniami, zastosowano analizę RPSFT. Metoda RPSFT opiera się na założeniu wspólnego efektu leczenia: efekt terapeutyczny IWO jest taki sam dla wszystkich chorych, niezależnie od momentu rozpoczęcia leczenia.
Analiza podgrup	PFS: Parametr HR dla wszystkich podgrup razem szacowano na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa, a dla każdej podgrupy osobno na podstawie niestratyfikowanego modelu regresji Coxa. Liczba wcześniejszych linii terapii została ustalona na podstawie faktycznych linii leczenia, które otrzymali chorzy zgodnie z kryteriami kwalifikacji, zweryfikowanymi przez medycznego monitora sponsora. W przypadku chorych z zarówno miejscowym, jak i przerzutowym stadium choroby, chorobę uznawano za przerzutową. Choroba okołowątrobowa została zaklasyfikowana jako choroba zewnątrzwątrobowa. Początkowy wynik określono jako najnowszy pomiar przeprowadzony przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. Jeśli chory nie otrzymał leku badanego, najnowsza ocena była uznawana za ocenę początkową.
Metody cenzurowania chorych	- chorzy, którzy rozpoczęli nową terapię przeciwnowotworową przed progresją ocenioną przez IRC lub zgonem, byli cenzorowani w dniu ostatniej odpowiedniej oceny przed rozpoczęciem nowej terapii; - chorzy żyjący bez oceny po randomizacji byli cenzorowani w dniu randomizacji; - chorzy, którzy nie mieli progresji ani zgonu do daty odcięcia danych, byli cenzorowani w dniu ostatniej odpowiedniej oceny; - chorzy z progresją lub zgonem po długiej przerwie (brak danych dla ≥ 2 kolejnych wizyt) byli cenzorowani w dniu ostatniej odpowiedniej oceny przed przerwą; - dla OS, chorzy bez udokumentowanego zgonu w dniu odcięcia danych byli cenzorowani w dniu, w którym ostatni raz stwierdzono, że żyją, lub w dniu odcięcia danych, w zależności od tego, co było wcześniejsze.

Skróty: IS – istotność statystyczna

Źródło: Opracowanie na podstawie *Abou-Alfa 2020* i *Zhu 2021*

3.7.3. Plan analizy statystycznej – pozostałe badania

Kluczowe informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu *Niger 2025* opisano w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Opis analizy statystycznej w badaniu *Niger 2025*

Kategoria	Opis
Analizowana populacja	Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, a zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z NCI-CTCAE, v. 5.0.
Pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy	Pierwszorzędowy punkt końcowy PFS oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a krzywe porównano testem log-rank.
Drugorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowy punkt końcowy OS oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a krzywe porównano testem log-rank.
Metody statystyczne (grupa IWO)	Do podsumowania cech klinicznych i biologicznych chorych zastosowano standardowe statystyki opisowe. Zmienne kategoryczne porównano testem dokładnym Fishera. Mediana czasu obserwacji została obliczona za pomocą krzywych Kaplana-Meiera.
	Oceniono wyniki przeżycia w zależności od profilu genetycznego i molekularnego wykrytego w analizie NGS. Przeprowadzono analizę statystyczną w celu oceny początkowych i genetycznych cech chorych leczonych IWO. W pierwszej kolejności wykonano analizę jednoczynnikową w celu identyfikacji potencjalnych zależności pomiędzy parametrami klinicznymi i genetycznymi a wynikami leczenia (PFS i OS). Zmienne o wartości $p < 0,2$ w analizie jednoczynnikowej włączono następnie do wieloczynnikowego modelu regresji proporcjonalnych hazardów Coxa, aby skorygować wyniki o potencjalne czynniki zakłócające i zidentyfikować niezależne czynniki rokownicze. Takie podejście umożliwiło systematyczną ocenę wpływu poszczególnych zmiennych przy uwzględnieniu ich współzależności.
	Do analiz statystycznych wykorzystano pakiet MedCalc (wersja 16.8.4).
Metody statystyczne (badana grupa vs historyczna grupa kontrolna)	Zgodnie z wcześniej ustaloną strategią badawczą, mającą na celu ocenę wpływu IWO na strategię leczenia CCA, porównano wyniki drugiej linii leczenia w badanej kohorcie z wynikami historycznej kohorty chorych z zaawansowanym CCA z mutacją w genie <i>IDH1</i> , którzy otrzymywali w drugiej linii schemat FOLFOX.
	Na potrzeby analizy porównawczej obliczono wynik skłonności (PS). Do jego wyliczenia wykorzystano wszystkie dostępne zmienne kliniczne i dotyczące guza z momentu rozpoczęcia leczenia, aby uniknąć potencjalnej nierównowagi innych parametrów, które nie były związane z prawdopodobieństwem otrzymania IWO, ale mogły mieć nieznany wpływ na wynik. Uzyskany PS posłużył do wygenerowania stabilizowanych wag (IPTW), które zastosowano do zrównoważenia cech klinicznych i wyników leczenia u każdego chorego w obu grupach. Po wyważeniu charakterystyki początkowej ponownie obliczono wartość p i uznawano za odpowiednie zrównoważenie, jeśli wszystkie zmienne wykazały $p > 0,05$.
	Po uzyskaniu ważonej pseudopopulacji chorych przeanalizowano różnice w wynikach leczenia IWO i FOLFOX. Obliczono krzywe Kaplana-Meiera skorygowane metodą IPTW w celu graficznego porównania przeżyć między grupami.
Istotność statystyczna	Za istotne statystycznie przyjmowano wartości $p < 0,05$.
Metody cenzurowania chorych	Chorzy, u których do daty odcięcia danych nie doszło do progresji choroby ani zgonu, byli cenzurowani w dniu ostatniej adekwatnej oceny.

Źródło: Opracowanie na podstawie *Niger 2025*

Skróty: IPTW – odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia; NCI – Narodowy Instytut Onkologii w USA; NGS – sekwencjonowanie nowej generacji; PS – wynik skłonności

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu RWE *Cybulska-Stopa 2025*.

Tabela 9.
Opis analizy statystycznej w badaniu *Cybulska-Stopa 2025*

Kategoria	Opis
Punkty końcowe	Analiza statystyczna w badaniu <i>Cybulska-Stopa 2025</i> obejmowała analizę wskaźników OS, PFS oraz ORR na leczenie zdefiniowanych przez kryteria RECIST 1.1.
Metody statystyczne	Metodę Kaplana-Meiera zastosowano do oszacowania OS i PFS przy 95% CI, a krzywe przeżycia analizowano za pomocą analizy <i>log-rank</i> . Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATISTICA 12.
Istotność statystyczna	Różnice uznano za istotne statystycznie, jeśli wartości p wynosiły <0,05.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu RWE *Rimini 2023*.

Tabela 10.
Opis analizy statystycznej w badaniu *Rimini 2023*

Kategoria	Opis
Punkty końcowe	W badaniu oceniono wyniki przeżycia pod względem PFS i OS.
Metody statystyczne	Przeżycie całkowite oraz progresję wolną od choroby oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Natomiast medianę czasu obserwacji obliczono metodą odwróconą Kaplana-Meiera. Dodatkowo przeprowadzono analizę bezpieczeństwa u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. W celu kontroli zdarzeń niepożądanych dopuszczono przerwy w leczeniu i/lub redukcję dawki. Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet MedCalc (MedCalc® wersja 16.8.4).
Istotność statystyczna	Za statystycznie istotne uznawano wartości $p < 0,05$.

Dostępne informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu *ProVIDHe* zaprezentowano poniżej.

Tabela 11.
Opis analizy statystycznej w badaniu *ProVIDHe*

Kategoria	Opis
Punkty końcowe	W badaniu oceniono wyniki przeżycia w zakresie PFS i OS.
Metody statystyczne	Mediany dla PFS oraz OS oszacowano metodą iloczynu granic (Kaplana-Meiera). Przedziały ufności wyznaczono metodą Brookmeyer i Crowleya z transformacją log-log. Wskaźniki PFS oraz OS obliczono na podstawie oszacowań funkcji rozkładu przeżycia uzyskanych metodą iloczynu granic (Kaplana-Meiera).

Kategoria	Opis
	Przedział ufności dla wskaźnika ORR obliczono metodą Cloppera–Pearsona (dokładna metoda dwumianowa).
Istotność statystyczna	n/d (badanie jednoramienne).

Dostępne informacje dotyczące analizy statystycznej w badaniu *Dreikhausen 2026* zaprezentowano poniżej.

Tabela 12.
Opis analizy statystycznej w badaniu *Dreikhausen 2026*

Kategoria	Opis
Punkty końcowe	W badaniu oceniono wyniki przeżycia w zakresie PFS i OS oraz wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie.
Metody statystyczne	<u>Kohorta niemiecka:</u> Mediany dla PFS oraz OS oszacowano za pomocą oprogramowania R w środowisku Studio. <u>Kohorta TriNetX:</u> Analizy statystyczne kohorty TriNetX przeprowadzono przy użyciu wbudowanego narzędzia „Analyze Outcomes Tool”, dostępnego w ramach modułu „Advanced Analytics Tools” oprogramowania TriNetX. Baza TriNetX udostępnia wyłącznie dane zagregowane.
Istotność statystyczna	n/d (badanie jednoramienne).

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 10.6.5.

Szczegółowej ocenie poddano pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ClarIDHy*, tj. PFS. Nie zidentyfikowano uzasadnienia przeprowadzenia odmiennej oceny w przypadku pozostałych punktów końcowych. Należy przy tym podkreślić, że metody pomiaru wyników były odpowiednie dla ocenianych punktów końcowych.

Nie zidentyfikowano innego rodzaju błędów, w związku z czym ryzyko występowania innych błędów systematycznych również określono jako niskie dla badania *ClarIDHy*.

Ocenę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *ClarIDHy* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	Błąd systematyczny związany ze stronnictwem raportowaniem wyników
<i>ClarIDHy</i>					

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor pomarańczowy – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

4. Wyniki

4.1. Zasady ekstrakcji danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 z 3 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Tibsovo®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 10.9);
- nie ekstrahowano danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, danych z wykresów, danych dla jednostkowych przypadków, danych dla podgrup innych niż kluczowe, wyników dla linii leczenia, w której nie stosowano IWO, wyników dotyczących czasu trwania terapii jako wyników skuteczności ani bezpieczeństwa, ani danych dotyczących profilowania genetycznego;
- w osobnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównań IWO ze schematem FOLFOX (4.2, 4.5), oraz porównań IWO z PLC (4.3, 4.6). Dodatkowe wyniki dla IWO zaprezentowano w rozdziałach 4.4 i 4.7;
- badanie *Niger 2025*:
 - wyekstrahowano wyniki analizy jednoczynnikowej dla porównania IWO ze schematem standardowej chemioterapii FOLFOX;
- badanie *ClarIDHy*:
 - ekstrahowano wyniki skuteczności leczenia z 2 publikacji nadrzędnych *Abou-Alfa 2020* oraz *Zhu 2021*. Przedstawiono również kluczowe dodatkowe dane, które odnaleziono w materiałach konferencyjnych *Zhu 2021b* oraz *Prager 2024*. Z raportu *EMA 2023* ekstrahowano również wyniki dla kluczowych

punktów końcowych dotyczących przeżycia chorych ocenianych w najdłuższych punktach czasowych¹⁸ (najpóźniejszych dat odcięcia);

- analizę bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie dokumentu *EMA 2023*, z uwagi na najpóźniejszą datę odcięcia danych (21.06.2021 r.). Analizę bezpieczeństwa uzupełniono o dane z publikacji *Zhu 2021*;
- nie ekstrahowano danych ciągłych dotyczących jakości życia analizowanych w podgrupach w zależności od uzyskanego pogorszenia lub poprawy w podskali funkcjonowania fizycznego;
- główne punkty końcowe, takie jak OS, PFS oraz odpowiedź na leczenie i jakość życia zaprezentowano w głównej części dokumentu. Pozostałe punkty końcowe, stanowiące uzupełnienie powyższych wyników znajdują się w załączniku 10.1;
- badanie *ProVIDHe*:
 - zaprezentowano wyniki dla najnowszej daty odcięcia: 17.01.2025 r.;
 - wyniki z abstraktów konferencyjnych uzupełniono o wyniki przedstawione na stronie internetowej *ivosidenib-cca.info* 
;
 - z uwagi na zastosowane metody statystyczne, nie obliczano wartości (n) chorych ze zdarzeniem dla wskaźników PFS oraz OS.
- badanie *Dreikhausen 2026*:
 - nie ekstrahowano danych dla pojedynczych przypadków oraz danych dotyczących profilowania genetycznego u chorych.

4.2. Ocena skuteczności IWO vs FOLFOX – porównanie z historyczną grupą kontrolną

Ocenę skuteczności praktycznej IWO względem FOLFOX przedstawiono na podstawie badania obserwacyjnego *Niger 2025*, w którym porównano skuteczność IWO ze

¹⁸ W raporcie EMA 2023 zawarto również wyniki dla DCO 21.06.2021 r. dla oceny jakości życia, niemniej jednak wyniki te były niemal identyczne względem wyników otrzymanych dla DCO: 31.05.2020 r. Ponieważ, jak wynika z danych pod wykresem (Rysunek 10) wszyscy chorzy z grupy PLC do 22. miesiąca obserwacji przerwali leczenie PLC, uznano, że wyniki dla późniejszej DCO nie wpłyną na wnioskowanie dla porównania IWO vs PLC.

standardowym schematem chemioterapii stosowanym w drugiej linii leczenia u chorych na CCA z mutacją *IDH1*.

Dane kliniczne w badaniu *Niger 2025* były zbierane prospektywnie w poszczególnych ośrodkach, następnie połączone we wspólnym zbiorze i poddane analizie retrospektywnej. Włączeni chorzy byli leczeni IWO od maja 2021 r. do września 2024 r. Obserwację prowadzono do momentu wystąpienia zgonu, utraty chorego z obserwacji lub daty zamknięcia bazy danych (DCO: 01.11.2024 r.).

Grupę chorych leczonych IWO porównano z historyczną kohortą chorych z zaawansowanym CCA z mutacją *IDH1*, którzy otrzymali FOLFOX w 2. linii leczenia. Historyczna kohorta obejmowała 125 chorych leczonych w okresie od stycznia 2013 r. do marca 2021 r., spośród których 41 chorych otrzymało leczenie FOLFOX w 2. linii po progresji choroby.

Łącznie w ramach porównania IWO vs FOLFOX uwzględniono 61 chorych: 20 chorych leczonych IWO oraz 41 chorych leczonych FOLFOX. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami pod względem cech początkowych. Na potrzeby porównania IWO vs FOLFOX obliczono również wynik skłonności (PS). Uzyskany PS posłużył do wygenerowania IPTW, które zastosowano do zrównoważenia cech klinicznych i wyników leczenia u każdego chorego w obu grupach. Po wyważeniu charakterystyki początkowej ponownie obliczono wartość p i uznawano za odpowiednie zrównoważenie, jeśli wszystkie zmienne wykazały $p > 0,05$. Na podstawie otrzymanych wartości autorzy badania uznali, iż cechy kliniczne w obu grupach były porównywalne (wykazano homogeniczność grup).

Iwosydenib w badaniu podawano w dawce zgodnej z *ChPL Tibsovo®*, tj. 500 mg raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach. Schematy FOLFOX/CAPOX podawano prawdopodobnie zgodnie z praktyką kliniczną.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W analizie jednoczynnikowej dla PFS wykazano w grupie IWO istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS wynoszącą 4,1 miesiąca w porównaniu do 2,8 miesiąca u chorych stosujących schemat chemioterapii FOLFOX.

W populacji dopasowanej IPTW długość PFS wynosiła 6,9 miesiąca w grupie leczonej IWO oraz 2,1 miesiąca w grupie leczonej schematem chemioterapii FOLFOX. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść IWO.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 14.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby – porównanie IWO vs FOLFOX

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	IWO		FOLFOX		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)								
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)^	Przed dopasowaniem	4,1 (b/d)	20	2,8 (b/d)	41	0,47 (0,26; 0,84)	TAK p=0,01
		Po dopasowaniu IPTW	6,9 (b/d)	20	2,1 (b/d)	39	0,36 (0,20; 0,64)	TAK p=0,0005

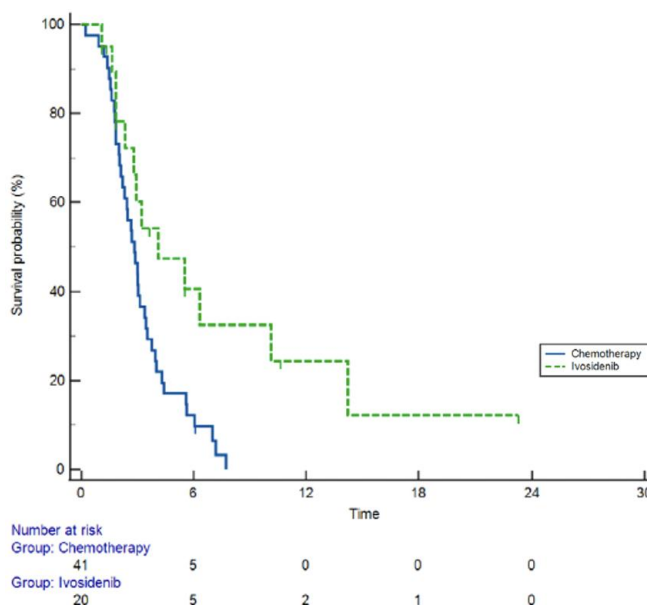
Pogrubioną czcionką wskazano wyniki istotne statystycznie świadczące o przewadze IWO

*wartości podane przez autorów publikacji

[^]w publikacji nie podano czasu trwania okresu obserwacji dla chorych uwzględnionych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną; Przyjęto okres obserwacji przedstawiony w publikacji dla grupy 46 chorych otrzymujących IWO w ramach badania retrospektywnego

Rysunek 3.

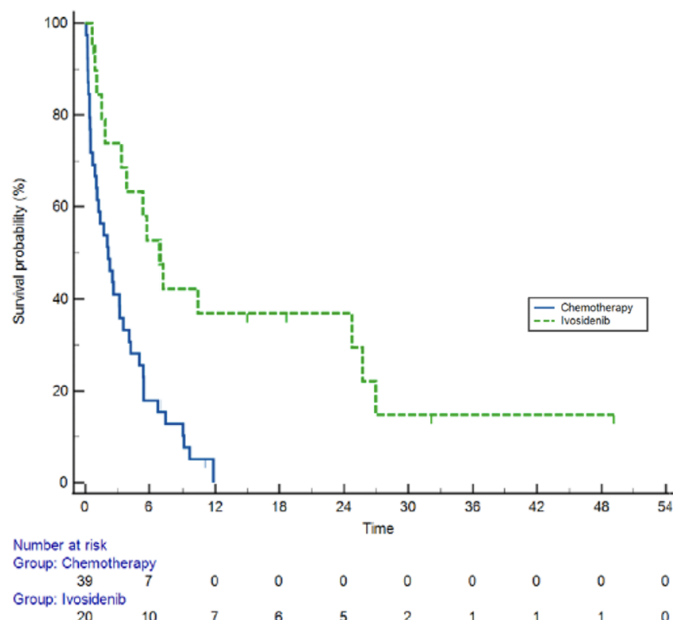
Porównanie PFS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (przed dopasowaniem)



Źródło: Niger 2025

Rysunek 4.

Porównanie PFS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (po dopasowaniu)



Źródło: Niger 2025

4.2.2. Przeżycie całkowite

W analizie jednoczynnikowej dla OS nie została osiągnięta w analizowanym OBS w grupie chorych stosujących IWO w porównaniu do 9,1 miesiąca u chorych stosujących schemat FOLFOX.

W **populacji dopasowanej IPTW**, OS wynosiła 15,9 miesiąca w grupie leczonej IWO oraz 9,0 miesiąca w grupie leczonej FOLFOX. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie**.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 15.

Czas przeżycia całkowitego – porównanie IWO vs FOLFOX

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	IWO		FOLFOX		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przeżycie całkowite (OS)								
Niger 2025		Przed dopasowaniem	nie osiągnięto	20	9,1 (b/d)	41	0,46 (0,22; 0,96)	TAK p=0,04

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	IWO		FOLFOX		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	11,9 (1,09; 23,2)^	Po dopasowaniu IPTW	15,9 (b/d)	20	9,0 (b/d)	41	0,47 (0,23; 0,96)	TAK p=0,0405

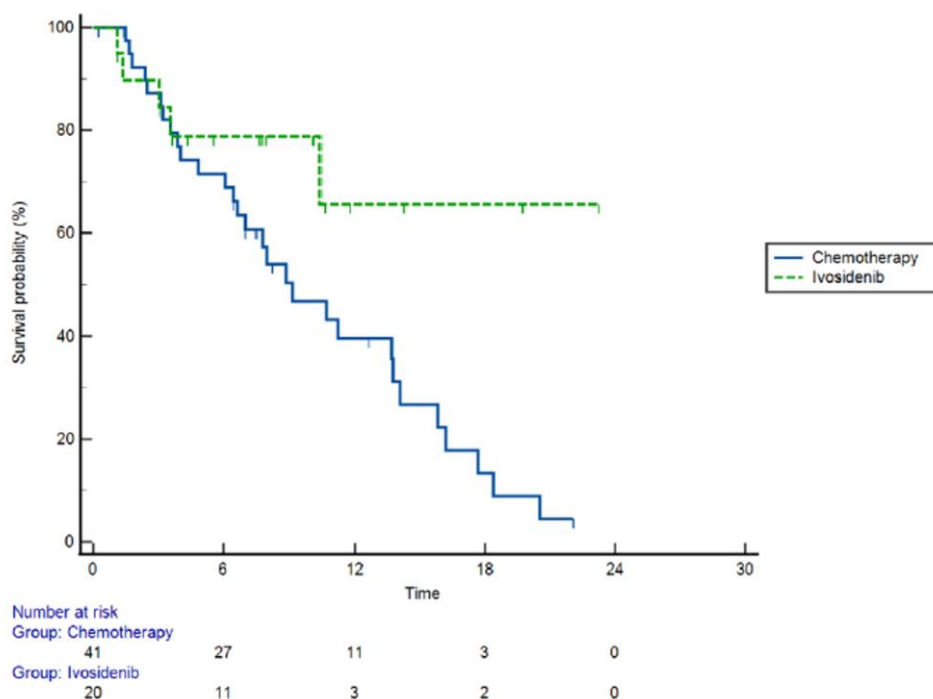
Pogrubioną czcionką wskazano wyniki istotne statystycznie świadczące o przewadze IWO

*wartości podane przez autorów publikacji

^w publikacji nie podano czasu trwania okresu obserwacji dla chorych uwzględnionych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną; Przyjęto okres obserwacji przedstawiony w publikacji dla grupy 46 chorych otrzymujących IWO w ramach badania retrospektywnego

Rysunek 5.

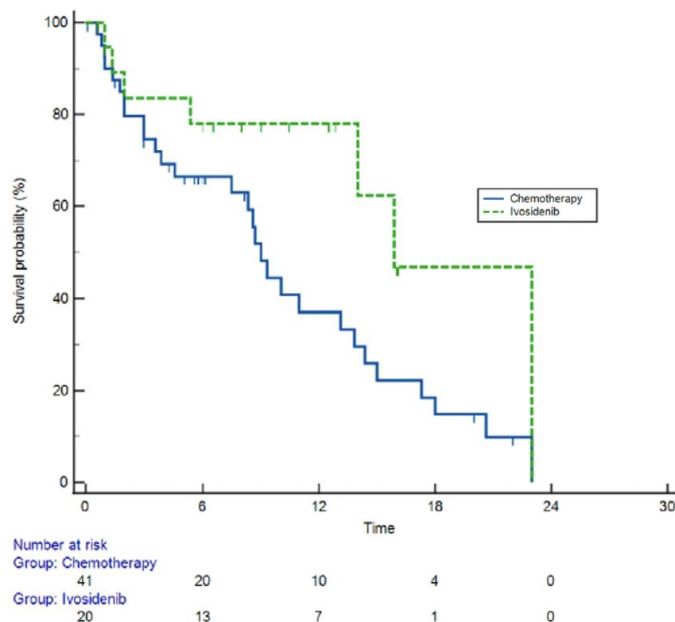
Porównanie mediany OS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (przed dopasowaniem)



Źródło: Niger 2025

Rysunek 6.

Porównanie OS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (po dopasowaniu)



Źródło: *Niger 2025*

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

W grupie chorych otrzymujących iwosydenib wykazano wyższą częstość występowania częściowej odpowiedzi, stabilnej choroby oraz wyższy wskaźnik kontroli choroby niż w grupie kontrolnej. Na podstawie p-wartości wskazanych przez autorów badania nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z ocenianych parametrów. W publikacji nie podano wystarczających danych do wskazania wartości % w poszczególnych grupach.

Należy pamiętać, iż w nowotworach o agresywnym przebiegu, takich jak rak dróg żółciowych, za najbardziej klinicznie istotne uznaje się punkty końcowe dotyczące przeżycia, w szczególności OS oraz PFS [Cooper 2020]. Zatem **ocena odpowiedzi na leczenie stanowi jedynie uzupełniające źródło danych w omawianym problemie zdrowotnym.**

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Tabela 16.

Odpowiedź na leczenie – porównanie IWO vs FOLFOX

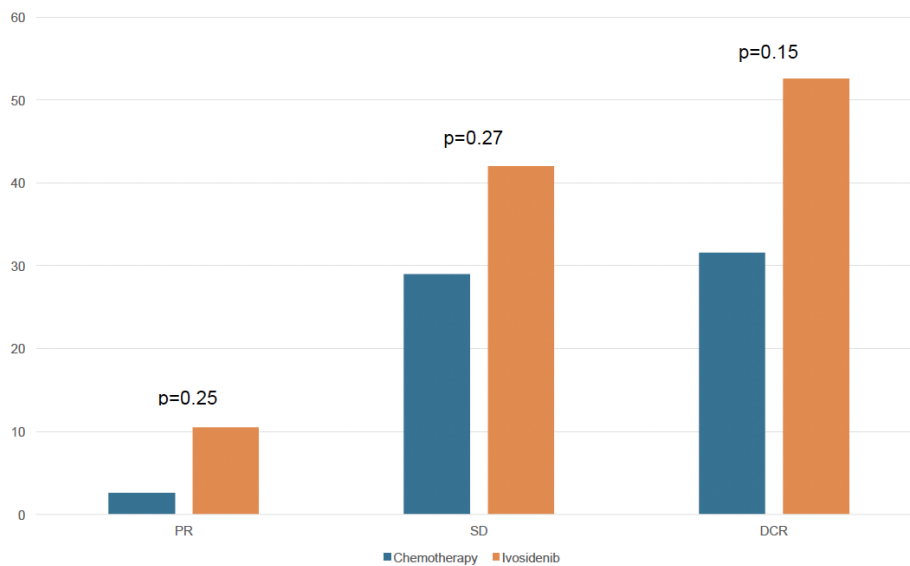
Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	IWO		FOLFOX		OR/RD (95% CI)*	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
PR							
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)^	b/d	20	b/d	41	n/o	NIE p=0,25
SDi							
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)^	b/d	20	b/d	41	n/o	NIE p=0,27
DCR (PR + SDi)							
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)^	b/d	20	b/d	41	n/o	NIE p=0,15

*wartości podane przez autorów publikacji

^w publikacji nie podano czasu trwania okresu obserwacji dla chorych uwzględnionych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną; Przyjęto okres obserwacji przedstawiony w publikacji dla grupy 46 chorych otrzymujących IWO w ramach badania retrospektywnego

Rysunek 7.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w grupie chorych otrzymujących IWO w porównaniu z historyczną grupą chorych stosujących schemat chemioterapii FOLFOX w 2. linii leczenia w zależności od rodzaju odpowiedzi



Źródło: *Niger 2025*

4.3. Ocena skuteczności IWO vs PLC

Ocenę skuteczności IWO względem PLC na podstawie rejestracyjnego badania *ClarIDHy* przedstawiono względem następujących punktów końcowych:

- PFS – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- OS – drugorzędowy kluczowy punkt końcowy.
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia.

Wyniki badania *ClarIDHy* przedstawiono na podstawie w 2 publikacji pełnotekstowych:

- *Abou-Alfa 2020* (data odcięcia wyników: 31 stycznia 2019 r.) oraz
- *Zhu 2021* (data odcięcia wyników: 31 maja 2020 r.).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki z obu publikacji. Informacje dotyczącą OS uzupełniono o dane z materiałów konferencyjnych *Zhu 2021b* oraz *Prager 2024*.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła:

- w publikacji *Abou-Alfa 2020*: 2,6 mies. (IQR: 1,4; 6,0) w grupie IWO oraz 1,6 mies. (IQR: 1,1; 2,7) w grupie PLC;
- w publikacji *Zhu 2021*: 2,8 mies. (zakres: 0,1; 34,4) w grupie IWO oraz 1,6 mies. (zakres: 0,0; 6,9 mies.) w grupie PLC.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

W załączniku 10.1 10.1.1 i 10.1.2 przedstawiono dodatkowe wyniki, w tym wyniki dla podgrup oraz dodatkowe wykresy do głównych wyników dotyczących przeżycia. W załączniku 10.1.3 zaprezentowano również wyniki dla chorych z grupy PLC, u których wystąpiła progresja i którzy rozpoczęli leczenie IWO. Natomiast w załączniku 10.1.2 przedstawiono dodatkowe analizy OS na podstawie metod RPSFT oraz metody obserwacji w oparciu o dane z posteru konferencyjnego *Prager 2024*. Analizę eksploracyjną jakości życia zaprezentowano w załączniku 10.1.4.

4.3.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Na podstawie oceny pierwszorzędnego punktu końcowego wykazano, iż **leczenie IWO prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do PLC** u chorych ogółem ($p < 0,0001$). Wyniki dla chorych ogółem były spójne w ocenie niezależnej komisji centralnej oraz regionalnej ocenie badaczy.

W grupie chorych ogółem, mediana PFS wynosiła 2,7 mies. w grupie IWO oraz 1,4 mies. w grupie PLC.

Wyniki dla zdefiniowanych w publikacji podgrup są spójne z wynikami dla chorych ogółem (załącznik 10.1.1).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Rodzaj analizy	IWO		PLC		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	6,9 (2,8; 10,9) [#] DCO: 31.01.2019 r.	ITT (IRC)**	2,7 (1,6; 4,2)	124	1,4 (1,4; 1,6)	61	0,37 (0,25; 0,54) [^]	TAK p<0,0001
		Ocena regionalna	2,7 (1,6; 3,6)		1,4 (1,4; 2,5)		0,47 (0,33; 0,68) [^]	TAK p<0,0001

Pogrubioną czcionką wskazano wyniki istotne statystycznie świadczące o przewadze IWO

Skróty: n – liczba obserwacji lub zdarzeń; N – całkowita liczba chorych

*wartość podana przez autorów publikacji

**pierwszorzędowy punkt końcowy

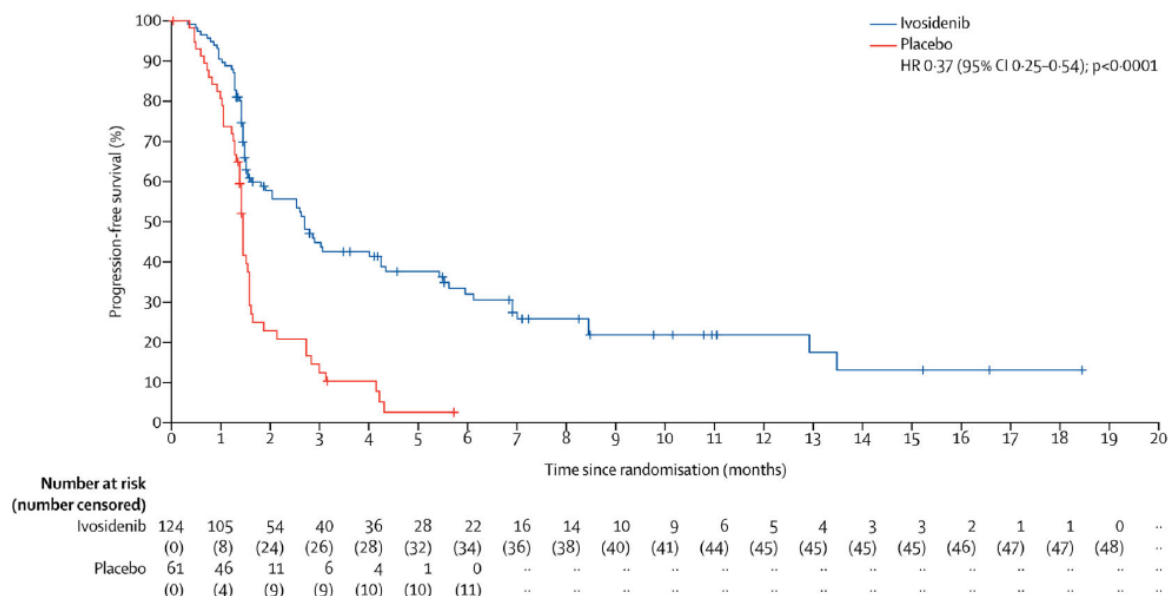
[#]mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wg IRC

[^]autorzy publikacji określili zgodność wyników ocenionych przez badaczy vs IRC na 77%

Na poniższych wykresach Kaplana-Meiera przedstawiono prawdopodobieństwo PFS w czasie trwania badania, w zależności od rodzaju oceny (centralna lub regionalna).

Rysunek 8.

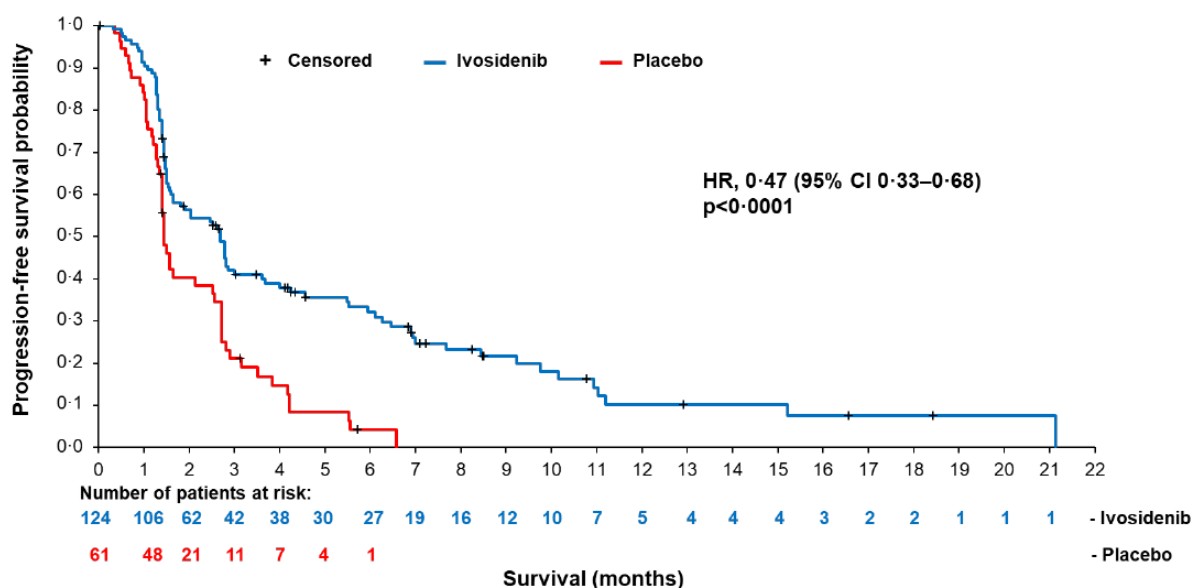
Prawdopodobieństwo PFS w czasie trwania badania *ClarIDHy* – estymacja Kaplan-Meiera (ocena IRC) – chorzy ogółem



Źródło: Abou-Alfa 2020

Rysunek 9.

Prawdopodobieństwo PFS w czasie trwania badania *ClarIDHy* – estymacja Kaplan-Meiera (ocena regionalna) – chorzy ogółem



Źródło: Abou-Alfa 2020

4.3.2. Przeżycie całkowite

Analiza OS dla chorych ogółem została przeprowadzona z wykorzystaniem dwóch podejść: klasycznej analizy w populacji ITT oraz analizy z zastosowaniem metody korekty uwzględniającej przejście chorych pomiędzy ramionami badania (RPSFT).

Ze względu na agresywny charakter choroby i znaczący odsetek przejścia chorych z grupy PLC na leczenie IWO (70% chorych), **analiza ITT nie powinna stanowić jedynej metody oceny efektu klinicznego leczenia IWO**. Należy podkreślić, że relatywnie wysoki odsetek chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy PLC i **zmienili terapię na IWO** ogranicza możliwość wiarygodnej oceny wpływu leczenia na OS w analizie ITT, a dodatkowe zastosowanie analizy metodą RPSFT umożliwia oszacowanie wpływu leczenia na przeżycie całkowite przy ograniczeniu rozmycia efektu wynikającego z intensywnego przejścia chorych między grupami. Należy podkreślić, że analiza w ITT jest obciążona w kierunku zaniżenia oszacowania efektu terapeutycznego IWO w porównaniu z PLC. Jednocześnie odpowiada ona na pytanie badawcze, które nie odzwierciedla w pełni praktyki klinicznej, tj. dotyczy porównania strategii włączenia IWO od początku leczenia względem strategii polegającej na zastosowaniu IWO po progresji w trakcie terapii PLC, a nie bezpośredniego porównania skuteczności IWO vs PLC w warunkach braku zmiany terapii.

Na podstawie analizy RPSFT wykazano istotną statystycznie i znaczącą klinicznie przewagę IWO względem PLC w zakresie OS, w tym również w analizie dojrzałych wyników OS przedstawionych w publikacji *Zhu 2021* oraz w raporcie EMA 2023 (odpowiednio 10,3 mies. vs 5,1 mies. w obu źródłach). Powyższe wyniki świadczą o tym, iż wyniki dla DCO: 31.05.2020 r. charakteryzowały się odpowiednim stopniem dojrzałości, a dalsza obserwacja chorych nie wpłynęła na zmianę wnioskowania. Było to związane z faktem, iż wszyscy chorzy do 22. miesiąca obserwacji przerwali leczenie PLC (Rysunek 10).

Wyniki uzyskane w populacji chorych ogółem, bez zastosowania korekty metodą RPSFT również wskazywały na numeryczną przewagę IWO (różnica median OS wynosiła 2,8 mies. na korzyść IWO w porównaniu z PLC)¹⁹. Niemniej jednak, **ze względu na istotny odsetek chorych zmieniających terapię z PLC na IWO pomiędzy ramionami**, wnioskowanie

¹⁹ W badaniu *ABC-06* różnica median OS w grupie chorych otrzymujących schemat FOLFOX względem chorych otrzymujących wyłącznie leczenie zapewniające aktywną kontrolę objawów wynosiła jedynie 0,9 mies. (6,2 mies. vs 5,3 mies.) [Lamarca 2021].

o efekcie leczenia na podstawie tych wyników należy uznać za **charakteryzujące się ograniczeniami i niedostosowane do problemu decyzyjnego**.

Wyniki dla zdefiniowanych w publikacji podgrup są spójne z wynikami przedstawionymi dla chorych ogółem (załącznik 10.1.2).

Na podstawie dodatkowych, niezależnych analiz OS przedstawionych w posterze konferencyjnym *Prager 2024* potwierdzone zostały wyniki dotyczące przeżycia chorych uzyskane w publikacji *Zhu 2021*, z wykorzystaniem 2 alternatywnych metod analitycznych RPSFT (załącznik 10.1.2).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Czas przeżycia całkowitego – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana leczenia* [mies.]	Rodzaj analizy	IWO		PLC		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	10,8 (7,7; 17,6)	124	9,7 (4,8; 12,1)	61	0,69 (0,44; 1,10)	NIE p=0,060
		RPSFT – z ponowną cenzurą			6,0 (3,6; 6,3)		0,46 (0,28; 0,75)	TAK p=0,0008
ClarIDHy (Zhu 2021)	DCO: 31.05.2020 r. IWO: 2,8 (0,1; 34,4) PLC: 1,6 (0,0; 6,9)	ITT (IRC)	10,3 (7,8; 12,4)	126	7,5 (4,8; 11,1)		0,79 (0,56; 1,12)	NIE p=0,09
		RPSFT – z ponowną cenzurą			5,1 (3,8; 7,6)		0,49 (0,34; 0,70)	TAK p<0,001
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	ITT (IRC)	10,3 (7,8; 12,4)		7,5 (4,8; 11,1)		0,82 (0,58; 1,14)	NIE p=0,118
		RPSFT			5,1 (3,8; 7,7)		0,52 (0,36; 0,74)	TAK p<0,0001

Kolorem zielonym wskazano wyniki, które zostały dostosowane do analizy przeżycia w CCA pod względem przejść chorych między grupami; Wyniki istotne statystycznie świadczące o przewadze IWO przedstawiono pogrubioną czcionką

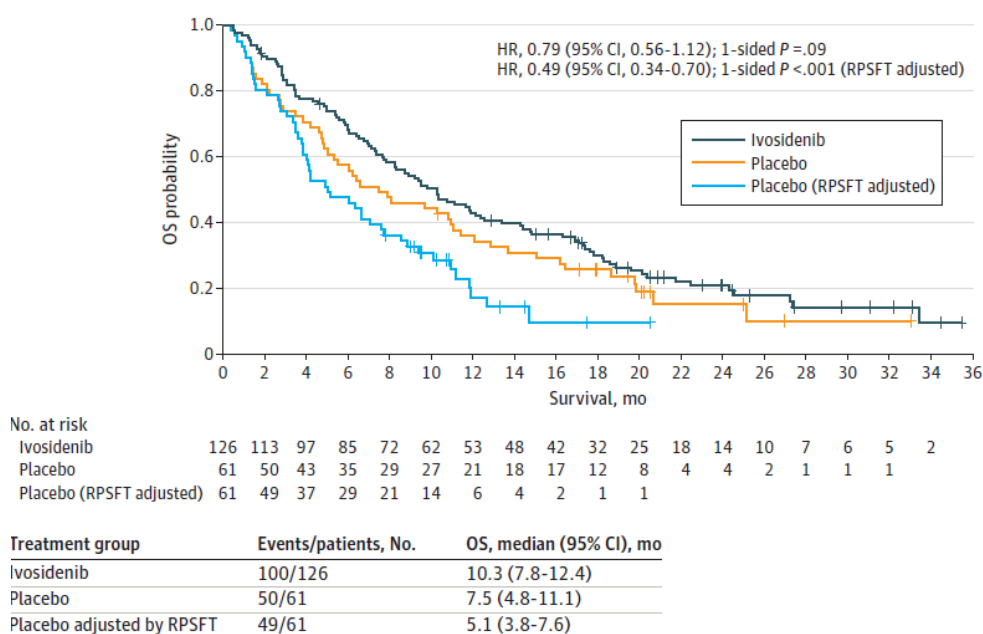
*wartość podana przez autorów publikacji

#mediana czasu trwania leczenia; (IQR) – publikacja *Abou-Alfa 2020* oraz (zakres) – publikacja *Zhu 2021*

Na poniższym wykresie Kaplana-Meiera przedstawiono prawdopodobieństwo OS w czasie trwania badania *ClarIDHy*. W załączniku 10.1.2 przedstawiono wykres prawdopodobieństwa OS z publikacji *Abou-Alfa 2020*.

Rysunek 10.

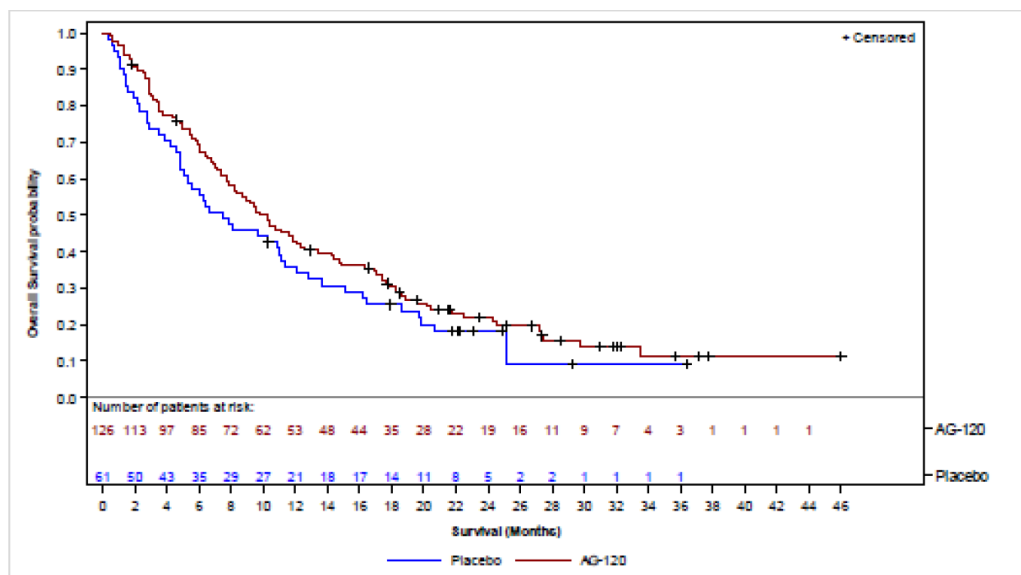
Prawdopodobieństwo OS w czasie trwania całego badania *ClarIDHy* – estymacja Kaplan-Meiera (DCO: 31.05.2020 r.)



Źródło: Zhu 2021

Rysunek 11.

Prawdopodobieństwo OS w czasie trwania całego badania *ClarIDHy* – estymacja Kaplan-Meiera (DCO: 21.06.2021 r.)



Źródło: EMA 2023

4.3.2.1. Zgon lub progresja choroby

Dla DCO: 31.01.2019 r. progresję choroby lub zgon stwierdzono u ok. 61% chorych w grupie IWO oraz u 82% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami jest istotna statystycznie i wskazuje na korzyść z zastosowania terapii IWO.

W załączniku 10.1.2 przedstawiono wykresy przedstawiające czas trwania leczenia u chorych z badania oraz przeżycie całkowite w podziale na podgrupy, a także dodatkowe wyniki obejmujące analizę częstości występowania progresji lub zgonu.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) leczenia [mies.]	Rodzaj analizy	IWO		PLC		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Progresja choroby lub zgon								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	6,9 (2,8; 10,9) [#] DCO: 31.01.2019 r.	ITT (IRC)	76 (61,3)	124	50 (82,0)	61	0,37 (0,25; 0,54)	TAK p<0,0001

Pogrubioną czcionką wskazano wyniki istotne statystycznie świadczące o przewadze IWO

[#]mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wg IRC

4.3.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano głównie na podstawie parametru ORR, który w przypadku chorych na zaawansowany lub przerzutowy CCA po niepowodzeniu ≥ 1 . linii leczenia obejmował uzyskanie CR lub PR, jako najlepszej uzyskanej odpowiedzi. Ocenę różnic między grupami autorzy badania przeprowadzili wyłącznie w odniesieniu do ORR. **Zgodnie z założeniami statystycznymi autorów badania, przyjęto opisową analizę wyników dotyczącą odpowiedzi na leczenie, dlatego też odstąpiono od obliczeń własnych.**

Należy wspomnieć, iż **ocena odpowiedzi na leczenie stanowi jedynie dodatkowe źródło wyników w nowotworach o agresywnym przebiegu, takich jak rak dróg żółciowych.** W omawianym problemie zdrowotnym za najbardziej klinicznie istotne uznaje się punkty końcowe dotyczące przeżycia, w szczególności OS oraz PFS [Cooper 2020].

W grupie IWO największy odsetek chorych uzyskało chorobę stabilną, **co należy uznać za uzyskanie skuteczności leczenia** (autorzy badania kwalifikują chorobę stabilną jako składową wskaźnika kontroli choroby). **Stabilną chorobę stwierdzono u wyraźnie wyższego odsetka chorych w grupie badanej względem grupy kontrolnej (odpowiednio ok. 48-51% chorych i ok. 28-38% chorych).**

Niezależnie od oceny (centralna lub regionalna), odsetek chorych z PR wyniósł 2-3% chorych w grupie IWO, natomiast w grupie PLC, PR stwierdzono wyłącznie u 1 chorego i wyłącznie w ramach oceny regionalnej. Na podstawie oszacowań autorów stwierdzono jednak brak różnic między grupami w częstości uzyskania ORR u chorych w obu porównywalnych grupach (ok. 2-3% w grupie IWO vs ok. 0-2% w grupie PLC).

Progresja choroby raportowana była u ok. 33-36% chorych w grupie IWO oraz u ok. 44-57% chorych w grupie PLC.

Wyniki dla podgrupy chorych, którzy po progresji zmienili leczenie z PLC na IWO wskazują, że u blisko 43% chorych uzyskano stabilizację choroby (załącznik 10.1.3).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Odpowiedź na leczenie – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana leczenia# [mies.]	Rodzaj analizy	IWO		PLC		OR (95% CI)*	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
ORR								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	3 (2,4)**^	124	0 (0,0)	61	n/o (0,29; n/o)	NIE p=0,299
		Ocena regionalna	4 (3,2)^^^		1 (1,6)^^^		2,00 (0,19; 100,11)	NIE p=0,466
PR								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	3 (2,4)**^	124	0 (0,0)	61	n/d	n/d
		Ocena regionalna	4 (3,2)		1 (1,6)		n/d	n/d
SDi								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	63 (50,8)	124	17 (27,9)	61	n/d	n/d
		Ocena regionalna	59 (47,6)		23 (37,7)		n/d	n/d
DCR (PR + SD)								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	66 (53,2)	124	17 (27,9)	61	n/d	n/d
PD								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	41 (33,1)	124	35 (57,4)	61	n/d	n/d
		Ocena regionalna	44 (35,5)		27 (44,3)		n/d	n/d

Skróty: n/o – niemożliwy do obliczenia

*podane przez autorów publikacji (odstępiono od samodzielnych obliczeń statystycznych z uwagi na przyjęcie przez autorów badania opisowej analizy wyników w kontekście oceny odpowiedzi na leczenie)

**czas trwania leczenia u chorych, którzy osiągnęli PR, wynosił odpowiednio 11,0, 6,0 i 17,1 miesiąca. Czas trwania PR wyniósł odpowiednio 2,8, 2,7 i 11,0 miesiąca. Chory z najdłuższym czasem trwania leczenia nadal otrzymywał IWO w momencie zbierania danych (DCO: 31.01.2019 r.), natomiast pozostali dwaj chorzy przegrali przyjmowanie IWO z powodu progresji choroby ocenionej przez badacza. Czas do uzyskania odpowiedzi u tych trzech chorych wynosił odpowiednio 8,3, 2,8 i 5,5 miesiąca. Dwóch z trzech chorych przyjmujących IWO, którzy osiągnęli potwierdzoną PR według IRC, osiągnęło również potwierdzoną PR według oceny regionalnej badacza

#mediana czasu trwania leczenia; (IQR) – publikacja *Abou-Alfa 2020* oraz (zakres) – publikacja *Zhu 2021*

^łącznie potwierdzonych i niepotwierdzonych przypadków PR było 6 (4,8%)

^^łącznie potwierdzonych i niepotwierdzonych przypadków PR było 5 (4,0%) w grupie IWO i 1 (1,6%) w grupie PLC

4.3.4. Jakość życia

Kwestionariusz EORTC QLQ

Ocena poszczególnych podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazała na **istotnie lepszą jakość życia w obszarze funkcjonowania fizycznego u chorych otrzymujących aktywne leczenie iwosydenibem, w porównaniu do placebo** (ocena w 1. dniu 2. oraz w 1. dniu 3. cyklu). Wynik w grupie PLC w 1. dniu 2. cyklu leczenia sugeruje istotne klinicznie obniżenie jakości życia względem wartości początkowych [szczegółowy opis znajduje się pod tabelą (Tabela 21)].

Istotnie statystycznie lepsze wyniki w porównaniu IWO vs PLC otrzymano również w ocenie bólu w 1. dniu 2. cyklu (publikacja *Zhu 2021*). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w ocenie utraty apetytu u chorych.

W ocenie jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-BIL21 nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między grupami w ocenie kluczowych podskali: bólu oraz objawów związanych z odżywianiem.

Analiza eksploracyjna pozostałych podskal kwestionariusza EORTC QLQ wykazała różnice istotne statystycznie wskazujące na lepszą jakość życia w 1. dniu 2. cyklu u chorych w grupie IWO w porównaniu z PLC, w ocenie podskali funkcjonowania emocjonalnego, funkcji kognitywnych oraz duszności (QLQ-C30) oraz lęku i zmęczenia (QLQ-BIL21). W 1. dniu 3. cyklu znamienna różnica między grupami utrzymała się w ocenie podskali funkcjonowania emocjonalnego (QLQ-C30). Szczegółowe wyniki analizy eksploracyjnej zamieszczono w załącznik 10.1.4.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Ocena jakości życia wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-BIL21 – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana leczenia* [mies.]	Moment pomiarowy	Rodzaj analizy	Podskala	IWO		PLC		LSMD (95% CI)*	IS*
					LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowych										
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	Cykl 2. (dzień 1.)	ITT (IRC)	Funkcjonowanie fizyczne	-3,4 (1,8)	62	-13,1 (3,04)^	20	9,8 (2,8; 16,7)	TAK p=0,0059
				Ból	2,7 (2,4)		11,0 (4,1)		-8,2 (-17,6; 1,1)	NIE p=0,084
				Utrata apetytu	8,9 (2,8)		1,5 (4,8)		7,4 (-3,4; 18,3)	NIE p=0,177
ClarIDHy (Zhu 2021)	DCO: 31.05.2020 r. IWO: 2,8 (0,1; 34,4) PLC: 1,6 (0,0; 6,9)			Funkcjonowanie fizyczne	-2,4 (1,75)	67	-13,3 (2,95)^	21	11,0 (4,23; 17,73)	TAK p=0,002
				Ból	2,2 (2,48)		12,5 (4,35)		-10,4 (-20,18; -0,52)	TAK p=0,04
				Utrata apetytu	7,9 (2,60)		4,3 (4,55)		3,6 (-6,65; 13,91)	NIE p=0,49
	Cykl 3. (dzień 1.)	Funkcjonowanie fizyczne		-0,2 (1,89)	50	-12,6 (3,88)	9	12,3 (3,85; 20,78)	TAK p=0,004	
		Ból		-1,2 (2,73)		-5,3 (5,96)		4,1 (-8,74; 17,04)	NIE p=0,53	
		Utrata apetytu		-0,5 (2,89)		3,2 (6,40)		-3,7 (-17,46; 10,11)	NIE p=0,60	
		Zmiana wyniku wg kwestionariusza EORTC QLQ-BIL21 względem wartości początkowych								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	Cykl 2. (dzień 1.)	ITT (IRC)	Ból	5,7 (2,0)	60	8,7 (3,6)	19	-2,9 (-11,0; 5,1)	NIE p=0,473
				Objawy związane z odżywianiem (ang. <i>eating</i>)	4,9 (1,9)		2,6 (3,4)		2,4 (-5,2; 10,0)	NIE p=0,539

Badanie (publikacja)	OBS, mediana leczenia [#] [mies.]	Moment pomiarowy	Rodzaj analizy	Podskala	IWO		PLC		LSMD (95% CI)*	IS*
					LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
ClarIDHy (Zhu 2021)	DCO: 31.05.2020 r. IWO: 2,8 (0,1; 34,4) PLC: 1,6 (0,0; 6,9)	Cykl 3. (dzień 1.)		Ból	5,1 (1,94)	65	10,1 (3,49)	20	-5,1 (-12,93; 2,80)	NIE p=0,21
				Objawy związane z odżywianiem (ang. <i>eating</i>)	4,3 (1,84)		3,6 (3,19)		0,7 (-6,56; 7,88)	NIE p=0,86
				Ból	2,3 (2,16)	48	-2,1 (4,70)	9	4,4 (-5,82; 14,55)	NIE p=0,40
				Objawy związane z odżywianiem (ang. <i>eating</i>)	-2,0 (2,02)		4,1 (4,24)		-6,1 (-15,34; 3,12)	NIE p=0,19

Pogrubioną czcionką wskazano wyniki istotne statystycznie świadczące o przewadze IWO

Skróty: LSM – średnia najmniejszych kwadratów; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy

Interpretacja: Podskala funkcjonowania fizycznego – wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia; Podskala bólu i podskala utraty apetytu / objawów związanych z odżywianiem – wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia

*wartość podana przez autorów publikacji

[#]mediana czasu trwania leczenia; (IQR) – publikacja *Abou-Alfa 2020* oraz (zakres) – publikacja *Zhu 2021*

^redukcja wyniku względem wartości początkowych w grupie PLC świadczyła o istotnym klinicznie pogorszeniu jakości życia u chorych; Wszyscy chorzy, którzy samodzielnie zgłosili pogorszenie funkcjonowania fizycznego w pierwszym dniu drugiego cyklu leczenia za pomocą pytania kotwiczącego PGI-C, wykazali również pogorszenie w wynikach podskali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 (n=22, średnia (SD): -13,6 (16,4) w porównaniu do wartości początkowej. W porównaniu z tym, chorzy zgłaszający „brak zmiany” lub poprawę w PGI-C posiadali praktycznie niezmienione wyniki w podskali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w tym dniu w porównaniu z wartością początkową („brak zmiany” n=25, średnia (SD): -1,1 (12,1); „poprawa” n=32, średnia (SD): 0,2 (17,8). Ponadto mediana zmiany wyniku w podskali funkcjonowania fizycznego w grupie „brak zmiany” wynosiła 0, w porównaniu z -13,3 w grupie z pogorszeniem wyniku. Ten wzorzec wyników sugeruje, że podskala funkcjonowania fizycznego była w stanie wykryć pogorszenie funkcjonowania fizycznego u tych chorych, ale niekoniecznie poprawę, oraz wskazuje, że **obniżenie o 12-13 punktów w wyniku podskali funkcjonowania fizycznego oznacza istotne klinicznie pogorszenie**. Na podstawie tego progu i modelowania mieszanego średnich zmian od wartości początkowych w wyniku podskali funkcjonowania fizycznego w obrębie grup, klinicznie istotne obniżenie wyniku funkcjonowania fizycznego zaobserwowano tylko w grupie PLC w pierwszym dniu drugiego cyklu leczenia

4.4. Ocena skuteczności IWO – dodatkowe wyniki

Dodatkową ocenę skuteczności IWO przedstawiono na podstawie badań: *Cybulska-Stopa 2025*, *ProviDHe* (publikacja *Bridgewater 2025*, dane ze strony ivosidenib-cca.info, [REDACTED]), *Rimini 2023* oraz *Dreikhausen 2026*. W niniejszym rozdziale przedstawiono także dodatkowe wyniki dla IWO z badania *Niger 2025*. Analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie.

W badaniu *Niger 2025* PFS stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast pozostałe analizowane wskaźniki stanowiły drugorzędowe punkty końcowe; w pozostałych badaniach nie wyróżniano hierarchii punktów końcowych. Okres obserwacji wynosił:

- w badaniu *Cybulska-Stopa 2025*: mediana czasu leczenia IWO: 2,6 mies. (zakres: 1,0; 13,0) (leczenie w ramach RDTL);
- w badaniu *Rimini 2023*: mediana czasu obserwacji wynosiła 13,7 (95% CI: 7,3; 16,5) miesiąca;
- w badaniu *Niger 2025*: mediana czasu obserwacji do daty odcięcia wynosiła 11,9 miesiąca (95% CI: 1,09; 23,2) – DCO: 01.11.2024 r.;
- w badaniu *ProviDHe*: mediana czasu leczenia IWO: 2,8 mies. – DCO: 17.01.2025 r. (badanie niezakończone);
- w badaniu *Dreikhausen 2026*:
 - kohorta niemiecka: mediana czasu obserwacji wyniosła 34,3 mies. (IQR: 20,7);
 - kohorta TriNetX: mediana czasu obserwacji wyniosła 12,2 mies. (IQR: 19,4).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. W załączniku 10.2 przedstawiono dodatkowe wyniki oraz wykresy.

4.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu *Niger 2025* mediana PFS wyniosła 3,7 miesiąca we wszystkich liniach leczenia IWO. W badaniu *Rimini 2023* mediana PFS wynosiła 4,4 miesiąca, w badaniu *ProviDHe* – 4,7 miesiąca, a w badaniu *Cybulska-Stopa 2025* – 2,5 miesiąca. W badaniu *Dreikhausen 2026*

(ocena kohorty niemieckiej), w którym okres obserwacji był zdecydowanie dłuższy od pozostałych badań, mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca.

Mediana PFS dla IWO w rejestracyjnym badaniu *ClarIDHy* wyniosła 2,7 mies., co wskazuje, że wyniki z badań RWE oraz wczesnego dostępu do leku można nawet uznać za korzystniejsze.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli oraz na wykresach zamieszczonych w załączniku 10.2.1.

Tabela 22.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	IWO	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)			
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)*	2,5 (b/d)	13
ProviDHe (Bridgewater 2025)	2,8 (b/d)*	4,7 (3,5; 5,7)	262
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	3,7 (2,2; 36,5)	45
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	4,4 (2,0; 5,8)	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)**	5,6 (4,3; nie obliczono)	14

*czas trwania leczenia, mediana (zakres)

**mediana (IQR)

W badaniu *Niger 2025* w ramach analizy jednoczynnikowej IWO prowadził do uzyskania dłuższej mediany PFS u chorych z prawidłowym stężeniem aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT). Żadna inna cecha początkowa, w tym typ mutacji *IDH1*, linia leczenia w ramach IWO, odpowiedź na leczenie lub czas trwania odpowiedzi na leczenie 1. linii oraz rodzaj leczenia stosowanego w 1. linii, nie były skorelowane z odmiennym rokowaniem. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 10.2.1.

4.4.1.1. Wskaźnik PFS

Wskaźnik PFS oceniany w badaniu *ProviDHe* wynosił 40,1% po 6 mies., a po 12 mies. wyniósł 28,2%.

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki PFS z badania *ProviDHe*.

Tabela 23.
Wskaźnik PFS – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]		IWO	
			%	N
Wskaźnik PFS				
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)	2,8*	3 mies.	64,2	262
ProviDHe (Bridgewater 2025)		6 mies.	40,1	
		12 mies.	28,2	

*czas trwania leczenia, mediana

4.4.2. Przeżycie całkowite

W badaniu *Niger 2025* mediana przeżycia całkowitego od rozpoczęcia terapii IWO wyniosła 11,5 miesiąca we wszystkich liniach leczenia. Wynik ten był zależny od uzyskanej odpowiedzi: chorzy z PR osiągnęli medianę OS wynoszącą 33,1 miesiąca, chorzy z SDi – 13,7 miesiąca, a z progresją choroby – 4,2 miesiąca.

W badaniu *Rimini 2023* mediana OS wynosiła 15 mies., a w badaniu *ProVIDHe* – 15,5 mies. Natomiast w badaniu *Cybulska-Stopa 2025* mediana była najkrótsza i wynosiła 6,3 miesiąca.

W badaniu *Dreikhausen 2026* przedstawiono dwie wartości OS. Pierwszy wynik przedstawiono dla kohorty niemieckiej, dla której ocena obejmowała najdłuższy okres obserwacji (34,3 mies.) – mediana OS wyniosła 12,7 mies. Wynik w postaci mediany OS dla drugiej kohorty TriNetX (OBS=12,2 mies.) wynosił 9,6 mies.

W rejestracyjnym badaniu *ClarIDHy* mediana OS wyniosła ok. 10-11 mies. przy medianie czasu leczenia IWO wynoszącej ok. 3 mies., natomiast w badaniach RWE oraz wczesnego dostępu do leku, mediana OS dla populacji ogółem wynosiła ok. 6-16 mies., przy czym okres obserwacji w powyższych badaniach był zróżnicowany i wynosił od 2,6 do 34,3 mies.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. W załączniku 10.2.1 przedstawiono dodatkowe wykresy.

Tabela 24.
Czas przeżycia całkowitego – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Populacja	IWO	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia całkowitego (OS)				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)*	Ogółem	6,3 (b/d)	13

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Populacja	IWO	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>ProviDHe (Bridgewater 2025)</i>	2,8 (b/d)*		15,5 (12,7, nie osiągnięto)	262
<i>Niger 2025</i>	11,9 (1,09; 23,2)			11,5 (9,5; 36,5)
		Chorzy, którzy osiągnęli PR	33,1 (33,1; 33,1)	6
		Chorzy, którzy osiągnęli SDi	13,7 (9,8; 36,5)	16
		Chorzy, którzy osiągnęli PD	4,2 (3,0; 11,4)	22
<i>Dreikhausen 2026 (kohorta TriNetX)</i>	12,2 (19,4)**	Ogółem	9,6 (8,07; 11,19)	288
<i>Rimini 2023</i>	13,7 (7,3; 16,5)		15 (6,6; 15,0)	11
<i>Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)</i>	34,3 (20,7)**		12,7 (8,17; nie obliczono)	14

*czas trwania leczenia, mediana (zakres)

** mediana (IQR)

W badaniu *Niger 2025* w ramach analizy jednoczynnikowej IWO wykazał lepsze wyniki w zakresie wydłużenia mediany OS u chorych z wynikiem ECOG równym 0. w porównaniu do chorych z wynikiem ECOG >0. Wyniki te zostały dodatkowo potwierdzone w analizie wieloczynnikowej, w której nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych istotnych czynników prognostycznych poza tymi, które zaobserwowano w analizie jednoczynnikowej. W załączniku 10.2.1 przedstawiono wykres przedstawiający wpływ cech początkowych na występowanie OS.

4.4.2.1. Wskaźnik OS

Wskaźnik OS oceniany w badaniu *ProviDHe* wynosił 80,3% po 6 mies., a po 12 mies. wyniósł 60,0%.

W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki OS z badania *ProviDHe*. W załączniku 10.2.2 przedstawiono również częstość występowania zgonu lub progresji choroby z badań dla IWO.

Tabela 25.
Wskaźnik OS – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]		IWO	
			%	N
Wskaźnik OS				
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)	2,8*	3 mies.	88,3	262
ProviDHe (Bridgewater 2025)		6 mies.	80,3	
		12 mies.	60,0	

*czas trwania leczenia, mediana

4.4.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Niger 2025* odpowiedź na leczenie była oceniana u 44 chorych – DCR uzyskało 50,0% chorych, a PR odnotowano u 13,6%. W załączniku 10.2.1. przedstawiono wykres typu *swimmer plot*, ilustrujący czas trwania leczenia oraz okres po progresji dla każdego chorego. W badaniu *Rimini 2023* DCR osiągnęło ok. 64% chorych, niezależnie od linii leczenia, w tym ok. 18% chorych uzyskało PR, ok. 46% chorych – SDi. W momencie ostatniej oceny, progresję choroby stwierdzono u ok. 73% chorych. W badaniu *Cybulska-Stopa 2025* częściową odpowiedź odnotowano u 1 chorego, natomiast u 7 chorych stwierdzono stabilizację choroby, co odpowiadało ORR 8% i DCR 62%.

W badaniu *ProviDHe* wskaźnik kontroli choroby (DCR) stwierdzono u ponad połowy chorych (51,5%). Wskaźnik ORR raportowano u 5,7% chorych, [REDACTED].

Wynik dla kohorty niemieckiej z badania *Dreikhausen 2026* wskazał na DCR osiągnięty u 35,7% chorych, w tym u 2 chorych (ok. 14%) uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, a u 3 chorych (ok. 21%) stabilizację choroby. U pozostałych chorych stwierdzono progresję choroby.

Odpowiedź na leczenie w rejestracyjnym badaniu *CiraIDHy* wystąpiła u 2-3% chorych przy medianie czasu leczenia IWO 2,6 mies. Natomiast w badaniu RWE (*Cybulska-Stopa 2025*), dla tego samego okresu obserwacji, odpowiedź na leczenie uzyskano nawet blisko 8% chorych. Wyniki te wskazują, iż skuteczność terapii IWO w warunkach rzeczywistej praktyki, może być wyższa w porównaniu do wyników otrzymanych w warunkach eksperymentalnych.

W omawianym problemie zdrowotnym, z uwagi na agresywny charakter choroby, powyższe wyniki należy interpretować z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących przeżycia, w szczególności OS oraz PFS [Cooper 2020].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Odpowiedź na leczenie – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	IWO	
			n (%)	N
ORR				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) ^{&}	Ogółem	1 (7,7)	13
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)	2,8 (b/d) ^{&}		15 (5,7) ^{^^}	262
PR				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) ^{&}	Ogółem	1 (7,7)	13
ProviDHe (Bridgewater 2025)	2,8 (b/d) ^{&}		15 (5,7)	262
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)		6 (13,6)	44
		Chorzy, którzy otrzymywali IWO ≥1 rok	5 (71,4)	7
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	Ogółem	2 (18,2)	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)		2 (14,3)	14
SDi				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) ^{&}	Ogółem	7 (53,8)	13
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)	2,8 (b/d) ^{&}		120 (45,8)	262
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)		16* (36,4)	44
		Chorzy, którzy otrzymywali IWO ≥1 rok	2 (28,6)	7
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	Ogółem	5 (45,5)	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)		3 (21,4)	14
DCR (PR + SDi)				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) ^{&}	Ogółem	8 (61,5)	13
ProviDHe (Bridgewater 2025)	2,8 (b/d) ^{&}		135 (51,5)	262
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)		22 (50,0)	44
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)		7 (63,6 ^{**})	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)		5 (35,7)	14
PD				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) ^{&}	Ogółem	5 (38,5)	13
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)		24 (54,5)	44
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)		8 (72,7) [^]	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)		9 (64,3)	14

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	IWO	
			n (%)	N
Odpowiedź całkowita				

*obliczone samodzielnie

**w publikacji podano odsetek 63%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^dla 4 (36,4%) chorych była to najlepsza uzyskana odpowiedź

^^95% CI dla ORR: 3,2; 9,3

&czas trwania leczenia, mediana (zakres)

4.4.3.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł ok. 10 miesięcy u chorych w badaniu *ProviDHe*.

W badaniu *Dreikhausen 2026* czas trwania odpowiedzi na leczenie zaprezentowano jako oddzielne dane u 2 chorych z częściową odpowiedzią. U tych chorych czas trwania odpowiedzi wyniósł 23,2 i 26,7 mies. Autorzy badania nie oszacowali wartości zagregowanej dla chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	IWO	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas trwania odpowiedzi na leczenie				
ProviDHe (Bridgewater 2025)	2,8 (b/d)*	Ogółem	10,1 (3,0; nie osiągnięto)	15

*czas trwania leczenia

4.5. Ocena bezpieczeństwa IWO vs FOLFOX

Na podstawie przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 5 badań pierwotnych dla iwosydenibu. W żadnym z odnalezionych badań nie zidentyfikowano porównania profilu bezpieczeństwa IWO względem zdefiniowanego komparatora.

Postanowiono przeprowadzić wstępne wyszukiwanie opracowań wtórnych na podstawie dokumentów wydanych przez EMA²⁰, AOTMiT oraz zagraniczne Agencje oceny technologii medycznych (HTA) wydające rekomendacje finansowe²¹. Analiza ta również nie wykazała badań, na podstawie których możliwe byłoby porównanie profilu bezpieczeństwa IWO vs FOLFOX w populacji ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanej. Podczas przeszukiwania strony AOTMiT odnaleziono natomiast zlecenie nr 95/2025 z 2025 roku dotyczące produktu leczniczego Pemazyre®, we wskazaniu bardzo zbliżonym do wskazania dla leku Tibsovo®. Produkt leczniczy Pemazyre® również jest wskazany w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego CCA z obecnością mutacji. Oba leki znajdują się w tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej, przy czym różnią się mutacją, na którą nakierowany jest ich mechanizm działania (iwosydenib jest inhibitorem *IDH1*, natomiast pemigatynib jest inhibitorem *FGFR*) [AWA AOTMiT 2025].

Dokumentacja dla leku Pemazyre® obejmuje aktualny przegląd danych dla schematu FOLFOX, który również dla pemigatynibu został uznany za komparator. Jak wynika z opublikowanych danych z tego raportu, wyniki szerokiego przeglądu nie wykazały żadnego badania umożliwiającego porównanie lub zestawienie wyników profilu bezpieczeństwa względem komparatora²². Analiza Weryfikacyjna AOTMiT także nie wskazała źródeł umożliwiających wykonanie takiego porównania. W raporcie dla pemigatynibu zaprezentowano jedynie porównanie pośrednie skuteczności leczenia z wykorzystaniem wyników dla schematu FOLFOX z badania ABC-06.

²⁰ Opis dokumentacji rejestracyjnej wydanej przez EMA znajduje się w rozdziale 5

²¹ Opis rekomendacji finansowych znajduje się w *APD Tibsovo®*

²² Analitycy w raporcie dla leku Pemazyre® w związku z brakiem możliwości porównania, przeprowadzili zestawienie jakościowe informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii na podstawie poszczególnych ChPL

Badanie *ABC-06* (publikacja *Lamarca 2021*) jest badaniem randomizowanym, otwartym fazy III, do którego włączali chorych na zaawansowany CCA po niepowodzeniu 1. linii leczenia systemowego.

W badaniu *ABC-06* nie oceniano mutacji u chorych, zatem niemożliwe byłoby stwierdzenie homogeniczności populacji względem populacji z badań dla IWO. Niemniej jednak na potrzeby niniejszego raportu postanowiono poddać analizie ocenę profilu bezpieczeństwa schematu FOLFOX w kontekście możliwości zestawienia danych względem wyników z rejestracyjnego badania *ClarIDHy* dla iwosydenibu.

W badaniu *ClarIDHy* oceniano TEAE, a mediana czasu leczenia wynosiła 2,8 mies. (publikacja *Zhu 2021*). W badaniu *ABC-06* raportowano AE (brak szczegółowej definicji), nie podano natomiast czasu trwania leczenia. Mediana okresu obserwacji w badaniu *ABC-06* wynosiła 21,7 mies. Nawet z przyjęciem założenia, iż brak obecności mutacji *IDH1* w grupie FOLFOX nie ma istotnego znaczenia w kontekście oceny profilu bezpieczeństwa terapii, biorąc pod uwagę brak szczegółowych danych umożliwiających porównanie okresów obserwacji chorych, a także wykorzystane definicje punktów końcowych, otrzymane zestawienie bezpieczeństwa terapii niesie ze sobą ryzyko znaczącej heterogeniczności.

Pomimo powyższych ograniczeń podjęto próbę zestawienia danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa IWO oraz schematu FOLFOX (określane w badaniu jako FOLFOX + ASC²³) z badań *ClarIDHy* oraz *ABC-06*.

Zgony w grupie IWO (badanie *ClarIDHy*) raportowano u 4,9% chorych, a w grupie FOLFOX (badanie *ABC-06*) u 8,6% chorych. Co ważne, żaden ze zgonów nie miał związku z leczeniem IWO, podczas gdy **w badaniu *ABC-06* zgony związane z leczeniem stwierdzono u 3 (3,7%) chorych.**

Wyższy odsetek chorych z TEAE/AE w ≥ 3 . stopniu nasilenia również stwierdzono w grupie FOLFOX w zestawieniu z grupą IWO (69,1% oraz 50,4%), wśród których większość w ramieniu FOLFOX z badania *ABC-06* (ok. 38%) stanowiły zdarzenia związane z chemioterapią. Dla porównania w grupie IWO zdarzenia związane z leczeniem w ≥ 3 . stopniu nasilenia raportowano u 6,5% chorych.

²³ ASC – aktywna kontrola objawów

Zidentyfikowano ponadto zdarzenia określone jako związane z chemioterapią/leczeniem w ≥ 3 . stopniu nasilenia raportowane u zdecydowanie większej grupy chorych leczonych chemioterapią. **Zmęczenie oraz neutropenię stwierdzono u ok. 11 i 12% chorych w grupie FOLFOX (w grupie IWO odsetki dla tych zdarzeń wynosiły 1-2%).** Pozostałe zdarzenia związane z leczeniem, dla których dostępne były jednoznaczne dane, występowały u 1 lub 2 chorych w grupach.

Pozostałe zdarzenia nie zostały wymieniane w odnalezionych publikacjach pod zbieżnymi definicjami.

Jak wskazują powyższe dane, można w ograniczony sposób wnioskować, iż profil bezpieczeństwa ivosydenibu jest korzystniejszy w porównaniu z profilem bezpieczeństwa chemioterapii, jaką jest schemat FOLFOX.

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane z badania *ClarIDHy* (grupa IWO) względem badania *ABC-06* (grupa FOLFOX).

Tabela 28.

Profil bezpieczeństwa (ocena zdarzeń związanych z leczeniem) – zestawienie IWO vs FOLFOX[#]

Badanie (publikacja)	OBS: mediana OS (95% CI) [mies.]*	Punkt końcowy	IWO (ClarIDHy)		FOLFOX (ABC-06)	
			n (%)	N	n (%)	N
Zgon						
ClarIDHy (EMA 2023) vs ABC-06 (Lamarca 2021)\	IWO: 10,3 (7,8; 12,4) FOLFOX: 6,2 (5,4; 7,6)	AE prowadzące do zgonu (5. stopień nasilenia)	6 (4,9)**	123	7 (8,6)	81
		Zgon związany z leczeniem^	0 (0,0)		3 (3,7)***	
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia						
ClarIDHy (EMA 2023) vs ABC-06 (Lamarca 2021)	IWO: 10,3 (7,8; 12,4) FOLFOX: 6,2 (5,4; 7,6)	AE w ≥3. stopniu nasilenia	63 (51,2)	123	56 (69,1)	81
		AE w ≥3. stopniu nasilenia związane z leczeniem^	8 (6,5)		31 (38,3)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane##						
ClarIDHy (EMA 2023) vs ABC-06 (Lamarca 2021)	IWO: 10,3 (7,8; 12,4) FOLFOX: 6,2 (5,4; 7,6)	Niedokrwistość w ≥3. stopniu nasilenia	9 (7,3)	123	2 (2,5)	81
		Wodobrzusze w ≥3. stopniu nasilenia	11 (8,9)		2 (2,5)	
		Zmęczenie w ≥3. stopniu nasilenia	4 (3,3)		15 (18,5)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^						
ClarIDHy (EMA 2023) vs ABC-06 (Lamarca 2021)	IWO: 10,3 (7,8; 12,4) FOLFOX: 6,2 (5,4; 7,6)	Zmęczenie (lub letarg) w ≥3. stopniu nasilenia	2 (1,6)	123	9 (11,1)	81
		Zmniejszona liczba neutrofilów / neutropenia^^ w ≥3. stopniu nasilenia	1 (0,8)		10 (12,3)	
		Niedokrwistość w ≥3. stopniu nasilenia	2 (1,6)		2 (2,5)	
		Hipofosfatemia w ≥3. stopniu nasilenia	2 (1,6)		0 (0,0)	
		Hiponatremia w ≥3. stopniu nasilenia	1 (0,8)		0 (0,0)	
		Wysięk opłucnowy w ≥3. stopniu nasilenia	1 (0,8)		0 (0,0)	
		Zapalenie jamy ustnej (ang. stomatitis) / błony śluzowej jamy ustnej (ang. oral mucositis)^^^ w ≥3. stopniu nasilenia	0 (0,0)		1 (1,2)	

[#]w badaniu *ClarIDHy* raportowano TEAE, a w badaniu *ABC-06* raportowano AE; zestawiono wyłącznie te zdarzenia z badania *ABC-06*, które pokrywały się nazewnictwem zdarzeń z badania *ClarIDHy* (dodatkowo w ocenie poszczególnych zdarzeń ograniczono wyłącznie do zdarzeń, które wystąpiły w ≥3. stopniu nasilenia)

^{##}w przypadku braku wskazania przez autorów publikacji zależności ze stosowanym leczeniem zestawienie ograniczono do zdarzeń raportowanych u ≥5% chorych w jednej z grup

[^]zestawienie dla zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (*ClarIDHy*) oraz związanych z chemioterapią (*Lamarca 2021*) zaznaczono pogrubioną czcionką – nie ograniczono ze względu na częstość ich występowania

^{^^}w publikacji *EMA 2023* określana jako zmniejszenie liczby neutrofili, w publikacji *Lamarca 2021* określana jako neutropenia

^{^^^}w publikacji *EMA 2023* określana jako zapalenie jamy ustnej (ang. *stomatitis*), w publikacji *Lamarca 2021* określana jako zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. *oral mucositis*)

*z uwagi na brak wystarczających danych dla określenia okresu obserwacji dla obu badań, wskazano medianę długości OS dla obu zestawionych grup, co pośrednio przekłada się na czas trwania obserwacji

TEAE prowadzące do zgonu, związane z powikłaniami choroby lub bezpośrednio związane z chorobą, lub chorobami współistniejącymi (niezwiązane z leczeniem**)

***zgony w wyniku zakażenia, ostrej niewydolności nerek oraz gorączki neutropenicznej

4.6. Ocena bezpieczeństwa IWO vs PLC

Ocenę profilu bezpieczeństwa IWO względem PLC na podstawie rejestracyjnego badania *ClarIDHy* przedstawiono względem następujących kategorii punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- częstość występowania TEAE;
- częstość występowania SAE.

Wyniki oceny bezpieczeństwa badania *ClarIDHy* przedstawiono na podstawie publikacji *Zhu 2021* (data odcięcia wyników: 31 maja 2020 r.) oraz raportu *EMA 2023* (DCO: 21.06.2021 r.). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła w publikacji *Zhu 2021*: 2,8 mies. (zakres: 0,1; 34,4) w grupie IWO oraz 1,6 mies. (zakres: 0,0; 6,9 mies.) w grupie PLC.

Z uwagi na późniejszą datę odcięcia danych, jako nadrzędną traktowano publikację *EMA 2023*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Częstość występowania **zgonów** wynikających z TEAE wynosiła 4,9% w grupie IWO. W grupie PLC nie stwierdzono zgonów związanych z TEAE. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Autorzy badania wskazali, iż zgony w grupie IWO związane były z powikłaniami choroby lub bezpośrednio związane z chorobą, lub chorobami współistniejącymi, natomiast **nie były związane ze stosowanym leczeniem**.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między IWO a PLC w ocenie częstości występowania **ciężkich TEAE** (35% vs ok. 24%), w tym ciężkich TEAE związanych z leczeniem (ok. 2% vs 0%).

Zdarzenia **TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia** raportowano u ok. 51% chorych w grupie IWO oraz u ok. 37% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Jedynie TEAE związane z leczeniem, w tym TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia, raportowano u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie IWO w porównaniu z PLC: odpowiednio 65,9% vs 39,0% oraz 6,5% vs 0,0%.

Zdarzenia prowadzących do przerwania leczenia wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach: 7,3% w grupie IWO oraz 8,5% w grupie PLC, co wskazuje na dobrą tolerancję leczenia IWO. Dodatkowo warto wskazać, iż dla DCO: 21.06.2021 r., średnia względna intensywność dawki iwosydenibu wyniosła 95,7% [EMA 2023].

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 29.
Profil bezpieczeństwa ogółem – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS: DCO, mediana leczenia (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Zgon	6 (4,9)*	123	0 (0,0)	59	4,6 (0,81; 25,93)	0,05 (0,003; 0,09)	20 (11; 333)	TAK
		Zgon związany z leczeniem	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężkie TEAE	43 (35,0)	123	14 (23,7)	59	1,73 (0,85; 3,50)	0,11 (-0,03; 0,25)	n/d	NIE
		Ciężkie TEAE związane z leczeniem	3 (2,4)**		0 (0,0)		4,46 (0,39; 50,77)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	TEAE w ≥3. stopniu nasilenia	63 (51,2)	123	22 (37,3)	59	1,77 (0,94; 3,33)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
		TEAE w ≥3. stopniu nasilenia związane z leczeniem	8 (6,5)^		0 (0,0)		4,66 (1,03; 21,10)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK
Zdarzenia niepożądane ogółem										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	TEAE ogółem	120 (97,6)	123	57 (96,6)	59	1,40 (0,23; 8,63)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		TEAE związane z leczeniem	81 (65,9)		23 (39,0)		3,02 (1,59; 5,74)	0,27 (0,12; 0,42)	3 (2; 8)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku	5 (4,1)	123	0 (0,0)	59	4,54 (0,68; 30,17)	0,04 (-0,002; 0,08)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS: DCO, mediana leczenia (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		TEAE związane z leczeniem prowadzące do obniżenia dawki leku	5 (4,1)		0 (0,0)		4,54 (0,68; 30,17)	0,04 (-0,002; 0,08)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do czasowego przerwania leczenia	37 (30,1)		11 (18,6)		1,88 (0,88; 4,01)	0,11 (-0,01; 0,24)	n/d	NIE
		TEAE związane z leczeniem prowadzące do czasowego przerwania leczenia	5 (4,1)		0 (0,0)		4,54 (0,68; 30,17)	0,04 (-0,002; 0,08)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do zakończenia leczenia	9 (7,3)		5 (8,5)		0,85 (0,27; 2,67)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
		TEAE związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia	2 (1,6)		0 (0,0)		4,43 (0,23; 86,23)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE

*TEAE prowadzące do zgonu. W ocenie badaczy niezwiązane z leczeniem, a związane z powikłaniami choroby lub bezpośrednio związane z chorobą, lub chorobami współistniejącymi (sepsa u 2 chorych oraz obstrukcja jelit, zapalenie płuc, encefalopatia wątrobowa i zatorowość płucna po 1 chorym) [Zhu 2021];

**hiperbilirubinemia w 4. stopniu nasilenia oraz zastój żółci w 3. stopniu nasilenia u 1 chorego, wydłużenie odcinka QT w 2. stopniu nasilenia w obrazie elektrokardiograficznym u kolejnego chorego, a także wysięk opłucnowy w 3. stopniu nasilenia u 3. chorego [Zhu 2021]

^w tym zmęczenie, niedokrwistość, hipofosfatemia (po 2 chorych) oraz zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej i hiperbilirubinemia (po 1 chorym)

4.6.2. TEAE

Profil bezpieczeństwa IWO w ocenie większości TEAE był zbliżony w porównaniu do PLC.

Najczęściej występującymi TEAE w grupie IWO były: nudności (42,3%), biegunka (35,0%), zmęczenie (30,9%) oraz kaszel (25,2%). W grupie kontrolnej zdarzenia te raportowało odpowiednio u 28,8%, 16,9%, 16,9% oraz 8,5%.

Ocena **TEAE w ≥3. stopniu nasilenia** wykazała, iż w grupie IWO najczęściej raportowano występowanie wodobrzusza (8,9%), niedokrwistości (7,3%) oraz podwyższonego stężenia bilirubiny (5,7%).

Zdarzeniami, które **istotnie statystycznie częściej stwierdzono w grupie IWO względem grupy PLC** były: niedokrwistość (w tym niedokrwistość w 3. stopniu nasilenia), kaszel, biegunka oraz zmęczenie. Natomiast **hiperkalcemia występowała u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie PLC w porównaniu z grupą IWO** (11,9% vs 2,4%).

Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie między porównywanymi grupami w ocenie wydłużenia odcinka QT w obrazie elektrokardiograficznym, określonym jako zdarzenia niepożądane (**AE**) **szczególnego zainteresowania**.

Dodatkowo w dokumencie *EMA EPAR 2023* wskazano, iż u żadnego chorego nie stwierdzono wystąpienia zaburzeń związanych z kryteriami prawa Hy'ego (objawy hepatotoksyczności), ani nie odnotowano przypadków zespołu Guillain-Barré oraz leukoencefalopatii, stanowiące AE o dużym znaczeniu klinicznym (w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii oraz tylnej odwracalnej encefalopatii).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania TEAE* – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS: DCO, mediana leczenia (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Niedokrwistość	23 (18,7)	123	3 (5,1)	59	4,29 (1,23; 14,94)	0,14 (0,05; 0,22)	NNH=7 (4; 20)	TAK
		Niedokrwistość w ≥3. stopniu nasilenia	9 (7,3)		0 (0,0)		4,70 (1,13; 19,61)	0,07 (0,02; 0,13)	NNH=14 (7; 50)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Obniżony apetyt	30 (24,4)	123	11 (18,6)	59	1,41 (0,65; 3,05)	0,06 (-0,07; 0,18)	n/d	NIE
		Hiponatremia	14 (11,4)		7 (11,9)		0,95 (0,36; 2,51)	-0,005 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
		Hiponatremia w ≥3. stopniu nasilenia	7 (5,7)		6 (10,2)		0,53 (0,17; 1,66)	-0,04 (-0,13; 0,04)	n/d	NIE
ClarIDHy (Zhu 2021)	DCO: 31.05.2020 r. IWO: 2,8 (0,1; 34,4) PLC: 1,6 (0,0; 6,9)	Hiponatremia w 3. stopniu nasilenia	5 (4,1)		5 (8,5)		0,46 (0,13; 1,65)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		Hiponatremia w 4. stopniu nasilenia	2 (1,6)		1 (1,7)		0,96 (0,09; 10,79)	-0,001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Hipokaliemia w 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)		1 (1,7)		0,05 (0,001; 3,01)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Hipofosfatemia w ≥3. stopniu nasilenia	4 (3,3)		3 (5,1)		0,63 (0,14; 2,90)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
		Hiperkalcemia	3 (2,4)		7 (11,9)		0,19 (0,05; 0,75)	-0,09 (-0,18; -0,01)	NNT=12 (6; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS: DCO, mediana leczenia (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ból głowy	16 (13,0)	123	4 (6,8)	59	2,06 (0,66; 6,45)	0,06 (-0,03; 0,15)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Kaszel	31 (25,2)	123	5 (8,5)	59	3,64 (1,34; 9,92)	0,17 (0,06; 0,27)	NNH=5 (3; 16)	TAK
		Duszność	13 (10,6)		10 (16,9)		0,58 (0,24; 1,41)	-0,06 (-0,17; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Nudności	52 (42,3)	123	17 (28,8)	59	1,81 (0,93; 3,53)	0,13 (-0,01; 0,28)	n/d	NIE
		Biegunka	43 (35,0)		10 (16,9)		2,63 (1,21; 5,71)	0,18 (0,05; 0,31)	NNH=5 (3; 20)	TAK
		Ból brzucha	30 (24,4)		9 (15,3)		1,79 (0,79; 4,07)	0,09 (-0,03; 0,21)	n/d	NIE
		Wodobrzusze	28 (22,8)		9 (15,3)		1,64 (0,72; 3,74)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
		Wodobrzusze w ≥3. stopniu nasilenia	11 (8,9)		4 (6,8)		1,35 (0,41; 4,43)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
		Wymioty	28 (22,8)		11 (18,6)		1,29 (0,59; 2,80)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
		Zaparcia	20 (16,3)		11 (18,6)		0,85 (0,38; 1,91)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
		Powiększony obwód brzucha	14 (11,4)		5 (8,5)		1,39 (0,47; 4,05)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ból pleców	16 (13,0)	123	7 (11,9)	59	1,11 (0,43; 2,87)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
		Ból stawów	14 (11,4)		6 (10,2)		1,13 (0,41; 3,12)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS: DCO, mediana leczenia (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Zmęczenie	38 (30,9)	123	10 (16,9)	59	2,19 (1,00; 4,78)	0,14 (0,01; 0,27)	NNH=7 (3; 100)	TAK
		Obrzęk obwodowy	17 (13,8)		6 (10,2)		1,42 (0,53; 3,80)	0,04 (-0,06; 0,13)	n/d	NIE
		Astenia (przewlekłe zmęczenie)	17 (13,8)		8 (13,6)		1,02 (0,41; 2,53)	0,003 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		Gorączka	18 (14,6)		6 (10,2)		1,51 (0,57; 4,04)	0,04 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych										
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Podwyższone stężenie AST	14 (11,4)	123	3 (5,1)	59	2,40 (0,66; 8,69)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej	11 (8,9)		6 (10,2)		0,87 (0,30; 2,47)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej w ≥3. stopniu nasilenia	3 (2,4)		3 (5,1)		0,47 (0,09; 2,39)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie bilirubiny	13 (10,6)		4 (6,8)		1,63 (0,51; 5,22)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie bilirubiny w ≥3. stopniu nasilenia	7 (5,7)		1 (1,7)		3,50 (0,42; 29,13)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
ClarIDHy (Zhu 2021)	DCO: 31.05.2020 r. IWO: 2,8 (0,1; 34,4) PLC: 1,6 (0,0; 6,9)	Hiperbilirubinemia w 4. stopniu nasilenia	2 (1,6)	123	0 (0,0)	59	4,43 (0,23; 86,23)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG ^	12 (9,8)		2 (3,4)		3,08 (0,67; 14,24)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG ^ w ≥3. stopniu nasilenia	2 (1,6)		0 (0,0)		4,43 (0,23; 86,23)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG ^ związany z leczeniem	8 (6,5)	1 (1,7)	4,03 (0,49; 33,04)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS: DCO, mediana leczenia (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG [^] w ≥ 3 . stopniu nasilenia związany z leczeniem	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG prowadzący do redukcji dawki związany z leczeniem ^{^^}	4 (3,3)		0 (0,0)		4,50 (0,55; 37,18)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG prowadzący do czasowego przerwania leczenia	1 (0,8)		0 (0,0)		4,39 (0,07; 289,18)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG prowadzący do czasowego przerwania leczenia związany z leczeniem	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG prowadzący do całkowitego przerwania leczenia (w tym AE związane z leczeniem)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Wydłużony odcinek QT w obrazie EKG prowadzący do zgonu (w tym związane z leczeniem)	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

*przedstawiono TEAE, których częstość występowania ogółem wynosiła $\geq 10\%$ w co najmniej jednej z porównywanych grup oraz TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia, których częstość występowania wynosiła $\geq 5\%$ w co najmniej jednej z porównywanych grup, a także każde TEAE występujące w 4. lub w 5. stopniu nasilenia

[^]zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (przedstawiono niezależnie od częstości ich występowania)

^{^^}wszystkie zdarzenia wydłużenia odcinka QT w obrazie EKG prowadzące do redukcji dawki uznano za związane z leczeniem

4.6.3. SAE

Ciężkie AE raportowano u niewielkiego odsetka chorych w badaniu *ClarIDHy*.

W przypadku żadnego z SAE nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między IWO a grupą PLC. U około 3% chorych w grupie IWO raportowano ciężką sepsę i ciężkie zapalenie płuc, a w grupie PLC odnotowano ciężką sepsę, ciężką hiperkalcemię, ciężką hiperkaliemię oraz ciężkie wodobrzusze i ciężki ból pleców.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Częstość występowania SAE* – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS: DCO	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężka sepsa	4 (3,3)	123	2 (3,4)	59	0,96 (0,17; 5,38)	-0,001 (-0,06; 0,05)	NIE
		Ciężkie zapalenie płuc	4 (3,3)		1 (1,7)		1,95 (0,21; 17,84)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężka hiperkaliemia	1 (0,8)	123	2 (3,4)	59	0,23 (0,02; 2,63)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
		Ciężka hiperkalcemia	1 (0,8)		2 (3,4)		0,23 (0,02; 2,63)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężkie zapalenie dróg żółciowych	3 (2,4)	123	0 (0,0)	59	4,46 (0,39; 50,77)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
		Ciężka cholestaza	3 (2,4)		0 (0,0)		4,46 (0,39; 50,77)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
		Ciężka cholestaza związana z leczeniem	1 (0,8)		0 (0,0)		4,39 (0,07; 289,18)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężkie wodobrzusze	3 (2,4)	123	2 (3,4)	59	0,71 (0,12; 4,38)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężki ból pleców	0 (0,0)	123	2 (3,4)	59	0,05 (0,002; 0,88)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych									
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 21.06.2021 r.	Ciężka hiperbilirubinemia	3 (2,4)	123	0 (0,0)	59	4,46 (0,39; 50,77)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
		Ciężka hiperbilirubinemia związana z leczeniem	1 (0,8)		0 (0,0)		4,39 (0,07; 289,18)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS: DCO	Punkt końcowy	IWO		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Ciężki wydłużony odcinek QT w obrazie elektrokardiogramu [^] związany z leczeniem	1 (0,8)		0 (0,0)		4,39 (0,07; 289,18)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Ciężki wydłużony odcinek QT w obrazie elektrokardiogramu [^]	1 (0,8)		0 (0,0)		4,39 (0,07; 289,18)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE

*przedstawiono SAE, których częstość występowania ogółem wynosiła $\geq 2\%$ w co najmniej jednej z porównywanych grup oraz wszystkie SAE szczególnego zainteresowania i związane z leczeniem niezależnie od częstości występowania

[^]zdarzenie szczególnego zainteresowania

4.7. Ocena bezpieczeństwa IWO – dodatkowe wyniki

Dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa IWO przedstawiono na podstawie badań: *Cybulska-Stopa 2025*, *Rimini 2023*, *ProviDHe* (publikacja *Casadei Gardini 2025*, dane ze strony *ivosidenib-cca.info*) oraz *Dreikhausen 2026*. Przedstawiono także dodatkowe wyniki dla IWO z badania *Niger 2025*.

Okres obserwacji wynosił:

- w badaniu *Cybulska-Stopa 2025*: mediana czasu leczenia IWO: 2,6 mies. (zakres: 1,0; 13,0) (leczenie w ramach RDTL);
- w badaniu *Rimini 2023*: mediana czasu obserwacji wynosiła 13,7 (95% CI: 7,3; 16,5) miesiąca;
- w badaniu *Niger 2025*: mediana czasu obserwacji do daty odcięcia wynosiła 11,9 miesiąca (95% CI: 1,09; 23,2) – DCO: 01.11.2024 r.;
- w badaniu *ProviDHe*: mediana czasu leczenia IWO: 2,8 mies.²⁴ – DCO: 17.01.2025 r. (badanie niezakończone);
- w badaniu *Dreikhausen 2026* (kohorta niemiecka): mediana czasu obserwacji wyniosła 34,3 mies. (IQR: 20,7).

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- częstość występowania AE.

Istotne jest wskazanie, że ivosydenib w powyższych badaniach u znacznego odsetka chorych stosowano w ≥ 3 . linii leczenia (od ok. 29% w badaniu *Dreikhausen 2026* (kohorta niemiecka), ok. 50% w badaniu *ProviDHe*, do ok. 85% chorych w badaniu *Cybulska-Stopa 2025*). Chorzy leczeni w 3. lub 4. linii leczenia, charakteryzują się prawdopodobnie gorszym stanem ogólnym, zarówno z uwagi na dłuższy czas trwania choroby, jak i narażenie na większą liczbę

²⁴ OBS dla wyników z publikacji *Casadei Gardini 2025* przyjęty z abstraktu konferencyjnego *Bridgewater 2025* (zgodnie z datą odcięcia); dla danych ze strony internetowej *ivosidenib-cca.info* nie odnaleziono danych umożliwiających określenie okresu obserwacji (wyniki przedstawiono dla mniej licznej grupy chorych niż przedstawiona w publikacji *Casadei Gardini 2025*), co prawdopodobnie oznacza że wyniki dotyczyły wcześniejszej daty odcięcia (krótszego okresu obserwacji); W związku z powyższym, ze strony internetowej *ivosidenib-cca.info* zaprezentowano wyłącznie te kategorie zdarzeń, które nie zostały opublikowane w publikacji *Casadei Gardini 2025*

wcześniejszych terapii. Każda wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa może prowadzić do kumulacji zdarzeń niepożądanych u chorego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *ProVIDHe* TEAE raportowano u ok. 87% chorych, w tym ciężkie TEAE u ok. 33% chorych. Zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia wystąpiły u ok. 32% chorych.

W badaniu *Niger 2025* AE dowolnego stopnia wystąpiły u ok. 70% chorych, przy czym AE w stopniu 3. i 4. odnotowano jedynie u 8,7% chorych. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły u 2 chorych w badaniu *Rimini 2023* (wszystkie w 2. stopniu nasilenia), w tym u 1 chorego zdarzenie to (wydłużenie odcinka QT) doprowadziło do przerwania leczenia. Natomiast w badaniu *Cybulska-Stopa 2025* u ok. 92% chorych zgłoszono zdarzenia niepożądane w 1. stopniu nasilenia, natomiast zdarzenia w 3. stopnia nasilenia wystąpiły u 23% chorych, podobnie jak AE w 2. stopniu nasilenia. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu 4., ani zgonów związanych ze stosowaniem IWO.

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w badaniu *Dreikhauser 2026* (34,3 mies.) nie raportowano zgonów związanych z toksycznością, a czasowe przerwanie stosowania IWO przez 1 miesiąc dotyczyło 1 chorego.

Z uwagi na różnice w okresach obserwacji oraz w definicjach kategorii zdarzeń niepożądanych odstąpiono od porównania wyników dla IWO uzyskanych w rejestracyjnym badaniu *ClarIDHy* z wynikami pozostałych badań. Uznano taką analizę za mało wiarygodną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 32.
Profil bezpieczeństwa ogółem – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	IWO	
			n (%)	N
<i>Cybulska-Stopa 2025</i>	2,6 (1,0; 13,9)*	Zdarzenia niepożądane w 1. stopniu nasilenia	12 (92,3)	13
		Zdarzenia niepożądane w 2. stopniu nasilenia	3 (23,1)	
		Zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia	3 (23,1)	
		Zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	IWO	
			n (%)	N
		Zgon związany ze stosowaniem IWO	0 (0,0)	
		Zgon	1 (7,7)**	
ProviDHe (Casadei Gardini 2025)	2,8 (b/d)^	TEAE ogółem	217 (87,1)	249
		TEAE związane z badanym lekiem	126 (50,6)^	
		Ciężkie TEAE	82 (32,9)	
		TEAE prowadzące do zgonu w czasie leczenia	14 (5,6)	
		TEAE prowadzące do zgonu w czasie leczenia związane z badanym lekiem	0 (0,0)	
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)#	b/d	Zdarzenia niepożądane w ≥3. stopniu nasilenia#	72 (32,3)	223
		Zdarzenia niepożądane w ≥3. stopniu nasilenia związane z badanym lekiem#	19 (8,5)	
		Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem#	10 (4,5)	
		TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki leku#	5 (2,2)	
		TEAE prowadzące do całkowitego przerwania terapii#	14 (6,3)	
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	(69,6)	46
		Zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia	(8,7)	
		Zgon związany ze stosowaniem IWO	0 (0,0)	
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia	2 (18,2)	11
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia prowadzące do przerwania leczenia	1*** (9,1)	
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)##	Zgon związany z toksycznością leku	0 (0,0)	14
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	1 (7,1)###	14

*czas trwania leczenia, mediana (zakres)

**zgon wystąpił z powodu zakażenia COVID-19

***AE związane z badanym lekiem dotyczyło wydłużenia odcinka QT, co skutkowało redukcją dawki IWO do 250 mg/dobę

^najczęściej raportowano: nudności, zmęczenie, biegunkę

^^czas trwania leczenia, przyjęty z abstraktu konferencyjnego *Bridgewater 2025*

#nie podano okresu obserwacji; wyniki przedstawiono dla 223 chorych (mniej liczna grupa chorych niż przedstawiona w publikacji *Casadei Gardini 2025*), co prawdopodobnie oznacza że wyniki dotyczyły wcześniejszej daty odcięcia (krótszego okresu obserwacji); W związku z powyższym, ze strony internetowej *ivosidenib-cca.info* zaprezentowano wyłącznie te kategorie zdarzeń, które nie zostały opublikowane w publikacji *Casadei Gardini 2025*

##mediana (IQR)

###autorzy publikacji wskazali, iż czas przerwania leczenia wyniósł 1 miesiąc i wynikał z podwyższonego stężenia gamma-glutamylotransferazy o 3. stopniu nasilenia

4.7.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Cybulska-Stopa 2025* zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia zanotowano u 3 chorych w trakcie terapii IWO i należały do nich: osłabienie u 1 chorego oraz wodobrzusze u 2 chorych. Zgłoszono również zdarzenia w stopniu 1. i 2. stopniu nasilenia.

W badaniu *ProviDHe* raportowano częstość występowania wydłużenia odcinka QT u 8,8% chorych, a u 6,4% chorych odnotowano wydłużenie odcinka QT związane z leczeniem. Z pozostałych zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały biegunka, wymioty, zmęczenie oraz osłabienie (ok. 8-10% chorych). W badaniu *Rimini 2023* odnotowano jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT w zapisie elektrokardiogramu (EKG) (opisane we wcześniejszym podrozdziale 4.7.1) oraz dodatkowo odnotowano jedno zdarzenie hipomagnezarii również w 2. stopniu nasilenia.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu *Niger 2025* należały nudności (35% chorych), osłabienie (17,4% chorych) oraz zmniejszenie apetytu (15,2% chorych).

W badaniu *Dreikhausen 2026* w ok. 34-miesięcznym okresie obserwacji raportowano zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit (nudności, biegunka, wymioty) oraz zmęczenie – u ok. 2-3 chorych każde ze zdarzeń. Wszystkie te zdarzenia były w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Stwierdzono 1 zdarzenie w 3. stopniu nasilenia – podwyższone stężenie gamma glutamylotransferazy.

Zarówno w badaniach RWE, jak i w kontrolowanym badaniu klinicznym wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały m.in. nudności i osłabienie/zmęczenie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 33.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	IWO	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Zapalenie płuc ogółem	1 (2,2)	46
		Zapalenie płuc w >2. stopniu nasilenia	1 (2,2)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	IWO	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) [#]	Niedokrwistość w 1. stopniu nasilenia	1 (7,7)	13
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Trombocytopenia ogółem	3 (6,5)	46
		Trombocytopenia w >2. stopniu nasilenia	1 (2,2)*	
	11,9 (1,09; 23,2)	Niedokrwistość ogółem	4 (8,7)	
		Niedokrwistość w >2. stopniu nasilenia	1 (2,2)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) [#]	Zaburzenia łaknienia w 1. stopniu nasilenia	2 (15,4)	13
		Zaburzenia elektrolitowe w 1. stopniu nasilenia	2 (15,4)	
ProviDHe (ivosidenib- cca.info) ^{##}	b/d	Zmniejszenie apetytu ^{##}	15 (6,7)	223
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Zmniejszenie apetytu ogółem	7 (15,2)	46
		Zmniejszenie apetytu w >2. stopniu nasilenia	0 (0,0)	
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	Hipomagnezemia w 2. stopniu nasilenia [^]	1 (9,1)	11
Zaburzenia psychiczne				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) [#]	Bezsennaść w 1. stopniu nasilenia	1 (7,7)	13
Zaburzenia serca				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) [#]	Wydłużony odstęp QTc w 1. stopniu nasilenia	2 (15,4)	13
ProviDHe (Casadei Gardini 2025)	2,8 (b/d) ^{^^}	Wydłużony odstęp QT	22 (8,8)	249
		Wydłużony odstęp QT związany z badanym lekiem	16 (6,4)	
		Wydłużony odstęp QT wymagający przerwania stosowania IWO	4 (1,6)	
		Wydłużony odstęp QT wymagający obniżenia dawki IWO	5 (2,0)	
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Wydłużony odstęp QT ogółem	3 (6,5)	46
		Wydłużony odstęp QT w >2. stopniu nasilenia	0 (0,0)	
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	Wydłużony odstęp QT w 2. stopniu nasilenia ^{^&}	1 (9,1)	11
Zaburzenia żołądka i jelit				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9) [#]	Nudności w 1. stopniu nasilenia	2 (15,4)	13
		Wymioty w 1. stopniu nasilenia	1 (7,7)	
ProviDHe (ivosidenib- cca.info) ^{##}	b/d	Nudności ^{##}	21 (9,4)	223
		Biegunka ^{##}	21 (9,4)	
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Nudności ogółem	16 (34,8) ^{**}	46

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	IWO	
			n (%)	N
		Nudności w >2. stopniu nasilenia	0 (0,0)	
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)***	Biegunka w 1. stopniu nasilenia	3 (21,4)	14
		Nudności w 1. stopniu nasilenia	2 (14,3)	14
		Wymioty w 1. stopniu nasilenia	2 (14,3)	14
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Toksyczność skórna ogółem	3 (6,5)	46
		Toksyczność skórna w >2. stopniu nasilenia	1 (2,2)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)#	Osłabienie w 2. stopniu nasilenia	1 (7,7)	13
		Osłabienie w 3. stopniu nasilenia	1 (7,7)	
		Obrzęki obwodowe w 1. stopniu nasilenia	1 (7,7)	
		Obrzęki obwodowe w 2. stopniu nasilenia	2 (15,4)	
ProviDHe (ivosidenib- cca.info)##	b/d	Zmęczenie##	20 (9,0)	223
		Osłabienie##	17 (7,6)	
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)***	Zmęczenie w 1. stopniu nasilenia	2 (14,3)	14
		Zmęczenie w 2. stopniu nasilenia	1 (7,1)	14
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Osłabienie ogółem	8 (17,4)	46
		Osłabienie w >2. stopniu nasilenia	0 (0,0)	
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)#	Wodobrzusze w 3. stopniu nasilenia	2 (15,4)	13
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Wodobrzusze ogółem	3 (6,5)	46
		Wodobrzusze w >2. stopniu nasilenia	0 (0,0)	
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych				
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)***	Podwyższone stężenie gamma- glutamylotransferazy w 3. stopniu nasilenia	1 (7,1)	14

*w publikacji podano odsetek 2,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano odsetek 35,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***mediana (IQR)

[^]zdarzenia niepożądane bez objawów klinicznych

^{^^}czas trwania leczenia, przyjęty z abstraktu konferencyjnego *Bridgewater 2025*

[&]konieczne było przerwanie leczenia, a następnie redukcja dawki IWO do 250 mg/dzień

[#]czas trwania leczenia, mediana (zakres)

^{##}nie podano okresu obserwacji; wyniki przedstawiono dla 223 chorych (mniej liczna grupa chorych niż przedstawiona w publikacji *Casadei Gardini 2025*), co prawdopodobnie oznacza, że wyniki dotyczyły wcześniejszej daty odcięcia (krótszego okresu obserwacji); W związku z powyższym, ze strony internetowej *ivosidenib-cca.info* zaprezentowano wyłącznie te kategorie zdarzeń, które nie zostały opublikowane w publikacji *Casadei Gardini 2025*

5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2023*.

Standardowym leczeniem pierwszego rzutu u chorych z nieresekcyjną lub przerzutową chorobą jest chemioterapia oparta na gemcytabinie i związkach platyny. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii stosuje się zwykle schematy oparte na 5-fluorouracylu (5-FLU), w tym zmodyfikowany schemat FOLFOX (mFOLFOX). Zatwierdzone terapie ukierunkowane molekularnie w leczeniu CCA są nadal ograniczone. Analitycy EMA stwierdzili, iż brak jest dostępu do skutecznego leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym CCA z mutacją w genie *IDH1*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią terapii systemowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w dokumencie *EMA 2023* na podstawie randomizowanego badania *ClarIDHy*.

Zgodnie z wynikami z badania *ClarIDHy* dla DCO: 21 czerwca 2021 r., mediana OS wyniosła 10,3 mies. w grupie IWO i 7,5 mies. w grupie PLC. Analiza jakości życia wykazała, że w grupie PLC nastąpiła klinicznie istotne pogorszenie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego już po drugim cyklu leczenia, natomiast w ramieniu IWO stwierdzono utrzymanie jakości życia na poziomie sprzed leczenia.

W opinii EMA projekt badania zawierający grupę kontrolną PLC oraz PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy nie jest w pełni uzasadniony biorąc pod uwagę złe rokowania chorych. W związku z tym, w celu uzyskania wiarygodnego i rzetelnego pomiaru korzyści klinicznej IWO wykonano porównanie pośrednie wyników PFS i OS u chorych stosujących IWO z wynikami leczenia mFOLFOX (badanie *ABC-06*) oraz regorafenibem (badanie *REACHIN*) w zaawansowanych nowotworach dróg żółciowych. Wyniki te wskazują na podobne lub korzystniejsze wyniki dla IWO, z medianą PFS zbliżoną do innych terapii zalecanych w terapii w 2. linii leczenia, a medianą OS (10,7 mies.) wyraźnie dłuższą niż przy

chemioterapii lub leczeniu celowanym (5-6 mies.). Wskaźnik DCR był również wyższy dla IWO w porównaniu z mFOLFOX (odpowiednio 58% vs 24-33%)²⁵.

W badaniu *ClarIDHy* większość chorych doświadczyła TEAE w trakcie trwania badania: 97,6% chorych w grupie IWO oraz 96% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia występowały jednak częściej w grupie IWO (51,2% vs 37,3%). Do najczęstszych AE w grupie badanej należały: zmęczenie, brak apetytu, kaszel oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W porównaniu z grupą PLC, leczenie IWO wiązało się także z wyższym występowaniem niedokrwistości, nadciśnienia, wysypki, neuropatii obwodowej, zaburzeń metabolicznych oraz nieprawidłowości laboratoryjnych. Istotnym ryzykiem pozostaje wydłużenie odstępu QT w EKG, które w warunkach rzeczywistych może prowadzić do arytmii komorowych, mimo że w badaniach klinicznych nie odnotowano *torsade de pointes* ani zgonów. W celu zminimalizowania ryzyka, w dokumentacji leku wprowadzono restrykcyjne zalecenia dotyczące monitorowania EKG, a zdarzenia wydłużenia odstępu QT będą uważnie obserwowane w ramach raportów okresowego bezpieczeństwa. Jednakże, przy uwzględnieniu wprowadzonych środków ostrożności, **profil bezpieczeństwa IWO uznaje się za akceptowalny**.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2023* do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Tibsovo® należą:

- wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie *EMA 2018*:

- toksyczność dla zarodka i płodu.

Dodatkowo zwrócono uwagę na brak informacji na temat stosowania IWO u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby oraz u chorych z ciężką niewydolnością nerek.

²⁵ Warto dodać, iż w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki porównania IWO względem FOLFOX na podstawie opublikowanego w 2025 r. badania RWE *Niger 2025*. Porównanie to przeprowadzono w populacji ściśle dopasowanej do docelowej (wszyscy chorzy z mutacją *IDH1*), co znosi istotne ograniczenie ewentualnego porównania pośrednich wyników badania *ClarIDHy* dla IWO z wynikami badania *ABC-06* dla FOLFOX.

Ponadto, w ramach przeszukiwania źródeł internetowych zidentyfikowano publikację *Valle 2025*, w której z udziałem 7 ekspertów z 4 krajów przeprowadzono ilościową ocenę stosunku korzyści do ryzyka na podstawie wyników badania *ClarIDHy*. Analiza obejmowała kluczowe kryteria korzyści (parametry skuteczności leczenia) oraz kluczowe kryteria ryzyka (parametry bezpieczeństwa terapii) dla IWO i dla PLC. Dla poszczególnych kryteriów określono skale ocen oraz przypisano im względne wagi [Valle 2025]. Szczegółowy opis metodyki oraz wyników przedstawiono w rozdziale 10.4.

Wyniki analizy zaprezentowane w publikacji *Valle 2025*, wskazują na korzystny profil korzyści do ryzyka IWO u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z mutacją *IDH1* w porównaniu z PLC [Valle 2025].

Podsumowując, wyniki badania *ClarIDHy* wykazały skuteczność IWO w zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub wystąpienia zgonu oraz utrzymania się stabilizacji choroby. Uwzględniając zalecenia mające na celu minimalizację ryzyka wydłużenia odstępu QT, profil bezpieczeństwa leku jest uznawany za akceptowalny. Biorąc pod uwagę złe rokowanie choroby, ograniczone opcje leczenia poza klasyczną chemioterapią oraz wysoką potrzebę medyczną w tej populacji chorych, korzyść kliniczna IWO jest uznawana za udowodnioną.

6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Tibsovo®;
- dokument FDA 2023 oraz dane z bazy AEMS [AEMS 2026];
- dane ze strony internetowej *ADRReports* [ADRReports 2026];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2026].

6.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

6.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Wydłużenie odstępu QTc

Podczas leczenia IWO zgłaszano wystąpienie wydłużenia odstępu QTc. Przed rozpoczęciem terapii, co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie co miesiąc, jeśli odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms, musi być wykonane badanie EKG. Jakiegokolwiek nieprawidłowości należy niezwłocznie leczyć. Gdy jest to klinicznie wskazane, w przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG.

W przypadku nasilonych wymiotów i/lub biegunki należy przeprowadzić ocenę nieprawidłowości stężenia elektrolitów w surowicy, zwłaszcza hipokaliemii i stężenia magnezu.

Chorych należy poinformować o ryzyku wydłużenia odstępu QT, jego objawach przedmiotowych i podmiotowych (kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie lub nawet zatrzymanie akcji serca) oraz zalecić natychmiastowy kontakt z lekarzem, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc lub umiarkowanych albo silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, należy ich unikać, gdy tylko jest to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo®. Chorych należy leczyć ostrożnie i dokładnie monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli stosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe. Badanie EKG należy przeprowadzić przed jednoczesnym zastosowaniem produktów leczniczych, raz w tygodniu

przez co najmniej 3 tygodnie i następnie wtedy, kiedy jest to klinicznie wskazane. Jeśli zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 nie można uniknąć, zalecaną dawkę IWO należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę.

Jeśli zastosowanie furosemidu (substrat OAT3) jest klinicznie wskazane w celu opanowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, chorych należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej i wydłużenia odstępu QTc.

Podczas leczenia IWO chorych z zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami elektrolitowymi należy dokładnie obserwować, okresowo monitorując zapisy EKG i stężenia elektrolitów. Leczenie produktem Tibsovo® należy trwale przerwać, jeśli u chorych wystąpi wydłużony odstęp QTc z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii.

Iwosydenib należy stosować ostrożnie u chorych ze stężeniem albumin poniżej normy lub z niedowagą.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IWO u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wartość szacunkowej szybkości filtracji kłębuszkowej (eGFR) <30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (p.c.). Produkt leczniczy Tibsovo® należy stosować ostrożnie u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację chorych należy dokładnie monitorować.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IWO u chorych z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). Produkt leczniczy Tibsovo® należy stosować ostrożnie u chorych z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, tę populację chorych należy dokładnie monitorować.

Produkt leczniczy Tibsovo® należy stosować ostrożnie u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

Substraty CYP3A4

Iwosydenib indukuje CYP3A4 i dlatego może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty CYP3A4. Chorych należy monitorować pod kątem utraty skuteczności przeciwwrzędniczej, jeśli nie można uniknąć stosowania itrakonazolu lub ketokonazolu.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Tibsovo® zawiera laktozę. Chorzy z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Wpływ innych produktów leczniczych na iwosydenib

Silne induktory CYP3A4

Iwosydenib jest substratem CYP3A4. Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*) spowoduje zmniejszenie stężenia IWO w osoczu oraz jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem Tibsovo®. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających właściwości farmakokinetyczne IWO w obecności induktora CYP3A4.

Umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A4

U zdrowych osób podanie pojedynczej dawki 250 mg IWO i 200 mg itrakonazolu raz na dobę przez 18 dni powodowało zwiększenie wartości AUC IWO o 169% (90% CI: 145; 195) bez zmiany wartości maksymalnego stężenia (C_{max}). Jednoczesne podawanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 zwiększa stężenia IWO w osoczu. To może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, dlatego podczas leczenia produktem Tibsovo® należy rozważyć, kiedy to możliwe, zastosowanie odpowiednich leków alternatywnych, które nie są umiarkowanymi ani silnymi inhibitorami CYP3A4. Chorych należy ostrożnie leczyć oraz ściśle monitorować pod kątem wystąpienia wydłużenia odstępu QTc, jeśli nie jest możliwe

zastosowanie odpowiedniego innego leku. Jeśli nie można uniknąć zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4, zalecaną dawkę IWO należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępow QTc

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstępow QTc (np. leki przeciwpłytkowe, fluorochinolony, antagoniści receptora 5-HT₃, triazolowe leki przeciwgrzybicze) może zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QTc i należy ich unikać, gdy tylko to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo®. Chorych należy ostrożnie leczyć i dokładnie monitorować pod kątem wystąpienia wydłużenia odstępu QTc, jeśli zastosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe.

Wpływ iwosydenibu na inne produkty lecznicze

Interakcje z transporterami

Iwosydenib hamuje glikoproteinę P oraz może indukować glikoproteinę P. Z tego względu może zmieniać ogólnoustrojową ekspozycję na substancje czynne, które są głównie transportowane przez glikoproteinę P (np. dabigatran). Jednoczesne stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane.

Podczas leczenia produktem Tibsovo®, gdy jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania substratów OAT3 (np. benzylofenacylina, furosemid) lub wrażliwych substratów OATP1B1/1B3 (np. atorwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna). Jeśli stosowanie odpowiednich leków alternatywnych nie jest możliwe, chorych należy leczyć ostrożnie. Jeśli podawanie furosemidu jest klinicznie wskazane, aby opanować objawy przedmiotowe lub podmiotowe zespołu różnicowania, chorych należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej i wydłużenia odstępu QTc.

Indukcja enzymów

Iwosydenib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i może indukować CYP2C19. Z tego względu może się zmniejszać ogólnoustrojowa ekspozycja na substraty tych enzymów. Podczas leczenia produktem Tibsovo® należy rozważyć stosowanie odpowiednich leków alternatywnych, które nie są substratami CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 lub CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym, lub substratami CYP2C19. Jeśli nie można uniknąć stosowania tych produktów leczniczych, należy monitorować chorych pod kątem utraty skuteczności substratu.

Nie należy jednocześnie stosować itrakonazolu lub ketokonazolu z produktem leczniczym Tibsovo® ze względu na spodziewaną utratę skuteczności przeciwgrzybiczej.

Iwosydenib może również indukować urydynodifosforanu glukuronylotransferazy (UGT) i z tego względu może być zmniejszona ogólnoustrojowa ekspozycja na substraty tych enzymów (np. lamotrygina, raltegrawir). Podczas leczenia produktem Tibsovo® należy rozważyć zastosowanie odpowiednich leków alternatywnych, które nie są substratami UGT. Jeśli nie można uniknąć zastosowania takich produktów leczniczych, należy monitorować chorych pod kątem utraty skuteczności substratu UGT.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo® kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy, natomiast podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę.

Podczas leczenia produktem Tibsovo® i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Iwosydenib może zmniejszać ogólnoustrojowe stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych i z tego względu zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania IWO u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczy Tibsovo® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Należy poinformować chorych o możliwym ryzyku dla płodu, jeśli produkt jest stosowany podczas ciąży lub jeśli kobieta (lub partnerka leczonego mężczyzny) zajdzie w ciążę podczas leczenia lub w okresie 1 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki.

Nie wiadomo, czy IWO i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny przenikania IWO i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem Tibsovo® oraz przez co najmniej 1 miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Brak danych dotyczących wpływu IWO na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności w celu oceny wpływu IWO. W trwającym 28 dni badaniu

toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano działania niepożądane dotyczące narządów rozrodczych. Kliniczne znaczenie tych działań nie jest znane.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Iwosydenib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych chorych przyjmujących IWO zgłaszano wystąpienie zmęczenia i zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego; należy to wziąć pod uwagę podczas oceny zdolności chorego do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

6.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku iwosydenibu.

Tabela 34.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych iwosydenibem we wskazaniu CCA na podstawie badania *ClarIDHy*

	Iwosydenib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	
	Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wodobrzusze	
	Biegunka	
	Wymioty	
	Nudności	
	Ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczką cholestatyczną	Często
	Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
	Upadki	
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	Zwiększenie aktywności AST	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	

Iwosydenib		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Wydłużenie odstępu QT w EKG	Często
	Zwiększenie aktywności ALT	
	Zmniejszenie liczby krwinek białych	
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	

*grupowe określenie obejmujące wysypkę, wysypkę plamkowo-grudkową, rumień, wysypkę plamkową, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypkę polekową i nadwrażliwość na lek

6.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Wydłużenie odstępu QTc

W badaniu *ClarIDHy*, u 123 chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, leczonych IWO w monoterapii, wydłużenie odstępu QT w EKG zgłoszono u 10% chorych; u 2% chorych wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3. lub wyższego stopnia. Na podstawie analizy EKG, u 2% chorych wartość odstępu QTc była > 500 ms, a u 5% chorych wydłużenie odstępu QTc wynosiło >60 ms od wartości początkowych. W celu złagodzenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych 3% chorych wymagało zmniejszenia dawki. Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT u chorych leczonych IWO w monoterapii wynosiła 28 dni. Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie występowało już po 1 dniu i do 23 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IWO u chorych z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) obserwowano tendencję do częstszego występowania działań niepożądanych.

6.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i szczególne środki ostrożności związane ze stosowaniem IWO we wskazaniu CCA są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują wydłużenie odcinka QTc.

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz AEMS

Informacje na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz AEMS dotyczących zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, nie muszą być bezpośrednio związane z jego stosowaniem. **Zgłoszenie nie stanowi potwierdzenia związku przyczynowego między produktem a zdarzeniem, a dane powinny być interpretowane w szerszym kontekście innych dostępnych informacji.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych. Dodatkowo w bazie ADRReports wymieniono nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego. Natomiast w bazie WHO UMC zareportowano również zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądka i jelit, a w bazie AEMS zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Poniżej zaprezentowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

Tabela 35.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports, WHO UMC i AEMS u chorych leczonych Tibsovo®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych w bazie: 28.06.2026 r.)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	124
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	98
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	115
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	110
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	95
Baza WHO UMC (data zbierania danych w bazie: 26.07.2026 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	237
Zaburzenia żołądka i jelit	365
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	612
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	407
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	736
Baza AEMS (data zbierania danych w bazie: 29.07.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	314

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	393
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	692
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	489
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	828

Data przeszukania: 29.07.2026 r.

Opracowanie własne na podstawie *WHO UMC 2026, ADRReports 2026, AEMS 2026*

7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- wyniki przedstawione w badaniu *ClarIDHy* obarczone są pewnymi ograniczeniami:
 - w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali PLC, które nie stanowi komparatora dla IWO zdefiniowanego w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego;
 - autorzy publikacji wskazują, iż wysoce prawdopodobne jest, że oszacowanie efektu terapeutycznego w pierwotnej analizie OS było obarczone błędem systematycznym wynikającym z dopuszczenia krzyżowania (zmiana leczenia chorych z PLC na IWO). Możliwość zmiany leczenia została uwzględniona w projekcie badania na podstawie rekomendacji grup wsparcia chorych oraz klinicystów, co miało na celu ułatwienie rekrutacji rzadkiej populacji chorych z odpowiednią mutacją;
 - analizy danych w badaniu *ClarIDHy* dotyczących jakości życia były ograniczone przez niewielką liczebność próby w dniu 1. cyklu 2. oraz dniu 1. cyklu 3., co wynikało częściowo z szybkiej progresji choroby i związanego z tym wycofania chorych z badania, co jest charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej.
- porównanie bezpośrednie skuteczności stosowania IWO względem komparatora (FOLFOX), dostępne było jedynie na podstawie badania RWE (porównanie z historyczną grupą kontrolną). Mimo, iż porównanie to nie zostało zaprojektowane jako randomizowane badanie kliniczne, w analizie przeprowadzono dopasowanie chorych metodą IPTW. Co więcej, obie porównywane grupy uznano za homogeniczne na podstawie analizy danych demograficznych, co prowadzi do zwiększenia wiarygodności wyników porównania;
- w badaniu *Niger 2025* historyczna grupa kontrolna obejmowała chorych leczonych schematem chemioterapii FOLFOX lub CAPOX w 2. linii leczenia. Zarówno w publikacji *Niger 2025*, jak i publikacji opisującej szczegółowo historyczną grupę kontrolną w kontekście oceny mutacji oraz leczenia w 1. linii (*Rimini 2022*), autorzy nie podali jaki odsetek chorych otrzymywał schemat FOLFOX.

Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi FOLFOX pozostaje

standardem postępowania w 2. linii leczenia. Co więcej, w załączniku 10.3 przedstawiono szczegółową analizę porównawczą obu schematów chemioterapeutycznych pod względem ich skuteczności, wskazując na ich porównywalną skuteczność w ocenie przeżycia chorych;

- nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie bezpośrednie profilu bezpieczeństwa IWO względem komparatora (FOLFOX). W związku z powyższym przedstawiono szeroki opis profilu bezpieczeństwa ivosydenibu oraz podjęto próbę zestawienia wyników bezpieczeństwa z badania dla schematu *FOLFOX* (badanie *ABC-06*) z wynikami dla IWO (badanie *ClarIDHy*) (szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 4.5);
- badania RWE przeprowadzono na niewielkiej grupie chorych, co może prowadzić do błędów selekcji. Mała wielkość próby ogranicza również możliwość przeprowadzenia odpowiedniego porównania z innymi wynikami badań prospektywnych lub badań retrospektywnych przeprowadzonych na większej próbie, a także możliwość przeprowadzenia szerszych analiz statystycznych;
- w badaniu *Rimini 2023* oraz w badaniu *Cybulska-Stopa 2025* włączono chorych otrzymujących IWO głównie w 3. linii leczenia (odpowiednio 64% i 77% chorych) oraz w 4. linii (odpowiednio 18% i 8% chorych). Takie zastosowanie IWO jest zgodne z zapisem rejestracyjnym leku. Jednakże wytyczne kliniczne zalecają podawanie IWO już w 2. linii leczenia. Różnice z umiejscowienia terapii IWO w badaniach RWE na dalszym etapie leczenia prawdopodobnie wynikają z faktu, iż terapia IWO w badaniu *Rimini 2023* była prowadzona w ramach programu leczenia chorych (ang. *named patient use program*), który umożliwia zastosowanie produktu niedopuszczonego jeszcze do obrotu we Włoszech, a w badaniu *Cybulska-Stopa 2025* terapia IWO prowadzona była w ramach RDTL (jako terapia ostatniego wyboru);
- w badaniu *Niger 2025* ze względu na retrospektywny charakter badania, dokładność kategoryzacji odpowiedzi między PR a SDi może być obciążona potencjalnym błędem; ponieważ oceny obrazowe były wykonywane lokalnie i nie podlegały centralnej weryfikacji, zmienność między obserwatorami mogła dodatkowo wpłynąć na dokładność oceny odpowiedzi;
- w badaniu *Niger 2025* nie podano szczegółowych informacji dotyczących odsetka chorych z wynikiem ECOG wynoszącym 1. Podano jedynie informację, iż ok. 52% chorych charakteryzowało się wynikiem ECOG ≥ 1 . Z uwagi na dane z innych badań chorych leczonych IWO, a także danych dla historycznej grupy kontrolnej (w publikacji *Rimini 2022*, zawierającej opis populacji, z której dobrano historyczną grupę kontrolną

do porównania z IWO podano, iż chorzy z ECOG 0-1 stanowili ok. 75% chorych ogółem, a dla ok. 19% chorych brak było danych), przyjęto, że wynik ECOG u zdecydowanej większości chorych prawdopodobnie wynosi 0 lub 1;

- w badaniu *Dreikhausen 2026* nie podano wystarczających informacji, aby potwierdzić zgodność populacji z kohorty TriNetX względem populacji wnioskowanej. Nie wskazano czy kohorta chorych z tej bazy, stosujących IWO, miała potwierdzony status mutacji *IDH1*. Nie podano również informacji o stanie sprawności ECOG w tej grupie chorych oraz o linii leczenia w której podawany był iwosydenib. Niemniej jednak należy uwzględnić fakt, iż baza ta zbierała dane z rzeczywistej praktyki klinicznej na świecie. Zatem biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne dla leku Tibsovo® założono, że większość chorych w tej kohorcie spełniała kryteria włączenia do analizy. Szczególnie w odniesieniu do obecności mutacji *IDH1* oraz o braku przeciwwskazań do stosowania leku.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IWO u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z mutacją *IDH1*.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono rejestracyjne badanie RCT fazy III, z grupą kontrolną PLC – *ClarIDHy*. Zidentyfikowano również badanie RWE *Niger 2025*, w ramach którego porównano grupę chorych leczonych IWO względem historycznej grupy kontrolnej, w której chorzy otrzymywali chemioterapię schematami FOLFOX/CAPOX²⁶. Z uwagi na brak badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących IWO z komparatorem zdefiniowanym w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego, za podstawę niniejszej analizy, umożliwiającą odpowiednie wnioskowanie, uznano porównanie przeprowadzone na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (z badania *Niger 2025*). Warto podkreślić, że **populacja włączona do porównania w badaniu *Niger 2025* w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej** (dorośli chorzy z zaawansowanym lub przerzutowym CCA z obecnością mutacji *IDH1*, po niepowodzeniu 1. linii leczenia systemowego), co dodatkowo uzasadnia traktowanie wyników tego badania jako najlepiej odzwierciedlających faktyczną skuteczność i profil bezpieczeństwa IWO w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IWO uzupełniono na podstawie dodatkowych badań: *Rimini 2023*, *ProVIDHe*, *Dreikhausen 2026* oraz badanie przeprowadzone z udziałem chorych z populacji polskiej – *Cybulska-Stopa 2025*. Analizę uzupełniono również dodatkowymi wynikami dla IWO z publikacji *Niger 2025*²⁷.

Porównanie profilu bezpieczeństwa IWO względem schematu FOLFOX stosowanych w populacji docelowej na podstawie odnalezionych badań klinicznych nie było możliwe.

²⁶ Komparatorem dla IWO jest schemat FOLFOX. W publikacji *Niger 2025* nie wskazano odsetków chorych otrzymujących schematy FOLFOX i CAPOX, [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek ten znajduje potwierdzenie w praktyce klinicznej oraz obowiązujących standardach postępowania. Dodatkowo, w celu zminimalizowania ryzyka błędu we wnioskowaniu podjęto próbę porównania/zestawienia obu schematów chemioterapeutycznych. Na podstawie uzyskanych danych przyjęto, iż skuteczność obu schematów prawdopodobnie jest porównywalna (szczegółowa analiza w rozdziale 10.3)

²⁷ Dodatkowe wyniki dla IWO pochodziły z tej samej publikacji, w której porównywana była terapia IWO vs FOLFOX w ramach historycznej grupy kontrolnej

Dlatego też podjęto próbę dodatkowego zestawienia danych na podstawie badania eksperymentalnego *ClarIDHy* (IWO) oraz badania *ABC-06* (FOLFOX). Badanie *ABC-06* zostało przeprowadzone z udziałem chorych, u których nie oceniano obecności mutacji, zatem obejmowało szerszą populację chorych.

Porównanie ivosydenibu względem wybranego komparatora było dostępne wyłącznie dla chorych leczonych w 2. linii terapii, co jest zgodne z zaleceniami międzynarodowych wytycznych klinicznych (szczegółowy opis przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego) i prawdopodobnym pozycjonowaniem IWO w rzeczywistej praktyce po objęciu refundacją. Wyniki dla pełnej populacji (tj. chorych leczonych w 2., 3. i kolejnych liniach łącznie) przedstawiono na podstawie pozostałych dostępnych badań dotyczących ivosydenibu. Zatem w niniejszej analizie zawarto dane dla pełnej populacji wnioskowanej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania IWO przedstawiono na podstawie dokumentów *ChPL Tibsovo®*, *FDA 2023*, *ADRReports 2026*, *AEMS 2026* oraz *WHO UMC 2026*. Ocenę stosunku korzyści do ryzyka terapii IWO przeprowadzono w oparciu o dane *EMA 2023*.

8.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności – porównanie IWO vs FOLFOX

Wyniki analizy skuteczności pochodzące z badania *Niger 2025* wykazały **istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę IWO nad leczeniem schematem FOLFOX – zarówno w ocenie PFS (mediana wynosząca odpowiednio 6,9 mies. vs 2,1 mies.), jak i OS (mediana wynosząca odpowiednio 15,9 mies. vs 9,0 mies.)** w populacji chorych na zaawansowany lub przerzutowy CCA z mutacją *IDH1* w 2. linii leczenia. Należy podkreślić, iż mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych IWO była dłuższa blisko o 7 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dodatkowo w grupie otrzymującej IWO wykazano wyższą częstość występowania częściowej odpowiedzi, stabilnej choroby oraz wyższy wskaźnik kontroli choroby niż w grupie kontrolnej.

Ocena skuteczności – porównanie IWO vs PLC

Wyniki badania eksperymentalnego *ClarIDHy* potwierdziły skuteczność IWO, wykazując jego przewagę nad PLC w odniesieniu do PFS (mediana wynosząca odpowiednio 2,7 mies.

vs 1,4 mies.). Ponadto, w analizie populacji skorygowanej metodą RPSFT²⁸ uzyskano istotną statystycznie oraz klinicznie różnicę na korzyść IWO w zakresie **OS (10,3 mies. vs 5,1 mies.).** Wyniki były spójne dla wszystkich dat odcięcia danych. Co ważne, wyniki dotyczące przeżycia z badania *ClarIDHy* autorzy uznali za wyniki dojrzałe.

Progresję choroby lub zgon w badaniu *ClarIDHy* (DCO: 31.01.2019 r.) stwierdzono u ok. 61% chorych w grupie IWO oraz u 82% chorych w grupie PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie. W grupie IWO chorobę stabilną raportowano u blisko 51% chorych (w porównaniu z ok. 28% w grupie PLC).

Biorąc pod uwagę szybko postępujący charakter choroby, należy uznać skuteczność iwosydenibu, przede wszystkim poprzez wydłużenie czasu przeżycia, u chorych na CCA z mutacją *IDH1* za udowodnioną.

W badaniu *ClarIDHy* oceniono również jakość życia chorych z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ. Na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnotowano istotnie lepszą jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego u chorych leczonych IWO w porównaniu z PLC. Natomiast wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-BIL21, przeznaczonego dla chorych na CCA, nie wskazywały na istotne statystycznie różnice między grupami w ocenie kluczowych podskali, takich jak podskala bólu oraz objawów związanych z odżywianiem.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie skuteczności IWO – ocena PFS oraz OS.

Tabela 36.

Porównanie skuteczności IWO vs grupa kontrolna: FOLFOX (*Niger 2025*) oraz vs PLC (*ClarIDHy*)

Parametr	Rodzaj analizy	OBS; DCO Mediana (IQR)	IWO Mediana (95% CI)	Grupa kontrolna Mediana (95% CI)	HR (95% CI) IS
<i>Niger 2025</i> – porównanie IWO vs FOLFOX					
PFS [mies.]	Przed dopasowaniem	11,9 (1,09; 23,2) mies.	4,1 (b/d) N=20	2,8 (b/d) N=41	0,47 (0,26; 0,84) TAK; p=0,01
	Po dopasowaniu IPTW		6,9 (b/d) N=20	2,1 (b/d) N=39	0,36 (0,20; 0,64) TAK; p=0,0005

²⁸metoda umożliwia oszacowanie wpływu leczenia na przeżycie całkowite przy ograniczeniu rozmycia efektu wynikającego z intensywnego przejścia chorych między grupami (70%), które jest nieuniknione w analizie ITT w analizowanym problemie zdrowotnym

Parametr	Rodzaj analizy	OBS; DCO Mediana (IQR)	IWO Mediana (95% CI)	Grupa kontrolna Mediana (95% CI)	HR (95% CI) IS
OS [mies.]	Przed dopasowaniem		Nie osiągnięto N=20	9,1 (b/d) N=41	0,46 (0,23; 0,96) TAK; p=0,04
	Po dopasowaniu IPTW		15,9 (b/d) N=20	9,0 (b/d) N=41	0,47 (0,23; 0,96) TAK; p=0,0405
ClarIDHy – porównanie IWO vs PLC					
PFS [mies.]	ITT (IRC)	6,9 (2,8; 10,9); DCO: 31.01.2019 r.	2,7 (1,6; 4,2) N=124	1,4 (1,4; 1,6) N=61	0,37 (0,25; 0,54) TAK; p<0,0001
OS [mies.]	RPSFT – z ponowną cenzurą	DCO: 21.06.2021 r.	10,3 (7,8; 12,4) N=126	5,1 (3,8; 7,7) N=61	0,52 (0,36; 0,74) TAK; p<0,0001

Pogrubioną czcionką i zielonym kolorem zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej

Ocena skuteczności IWO – dodatkowe wyniki

Na podstawie wyników dla IWO z pozostałych badań zaobserwowano, iż mediana PFS u chorych na CCA leczonych IWO w co najmniej 2. linii leczenia zawierała się w zakresie od 2,5 do 5,6 mies. Zaobserwowano, że dłuższy PFS wykazał korelację z prawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych (AST i ALT). Mediana OS wynosiła od 6,3 do 15,5 mies. W ocenie podgrup najwyższą wartość 33,1 mies. – odnotowano u chorych, którzy uzyskali PR, a najkrótsza mediana dotyczyła chorych z PD: 4,2 mies. Warto dodać, że dane z badania *Dreikhausen 2026* dostarczają informacji potwierdzającej długoterminową skuteczność iwosydenibu (mediana okresu obserwacji: 34,3 mies.).

Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność leczenia IWO wykazaną w rejestracyjnym badaniu klinicznym *ClarIDHy*.

8.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników rejestracyjnego badania klinicznego *ClarIDHy* oraz wyników pozostałych zidentyfikowanych badań.

Ocena bezpieczeństwa IWO vs FOLFOX

Żadne z włączonych badań nie zawierało porównania profilu bezpieczeństwa IWO z komparatorem (schematem FOLFOX). Przeprowadzono zatem szerokie wyszukiwanie wstępne wtórnych analiz opublikowanych na stronie EMA, AOTMiT oraz zagranicznych Agencji HTA wydających rekomendacje finansowe w II linii leczenia zaawansowanego lub

przerzutowego CCA. Na podstawie wyszukiwania odnaleziono wyłącznie 1 badanie dla schematu FOLFOX przeprowadzone z udziałem chorych na zaawansowany CCA po wcześniejszym niepowodzeniu 1. linii leczenia (badanie ABC-06).

Podjęto próbę zestawienia profilu bezpieczeństwa IWO (badanie *ClarIDHy*) z FOLFOX (badanie ABC-06). Zestawienie danych było utrudnione z powodu różnic w definicjach zdarzeń, czasie obserwacji i braku danych o mutacjach *IDH1* w grupie FOLFOX.

Niemniej jednak próba zestawienia danych wskazuje, iż w grupie FOLFOX raportowano wyższy odsetek zgonów wskutek AE w porównaniu z grupą IWO (odpowiednio 8,6% i 4,9%), a zgony związane z leczeniem stwierdzono wyłącznie u 3 chorych w grupie FOLFOX. Zidentyfikowano zdarzenia związane z chemioterapią/leczeniem, tj. zmęczenie oraz neutropenia (w ≥ 3 . stopniu nasilenia), których częstość występowania była wyraźnie wyższa u chorych w grupie FOLFOX, w zestawieniu z grupą IWO (ok. 11-12% vs 1-2%).

Profil bezpieczeństwa iwosydenibu uznano za prawdopodobnie bardziej korzystny niż profil schematu FOLFOX, choć należy pamiętać, że przedstawione zestawienie posiada ograniczenia.

Ocena bezpieczeństwa – porównanie IWO vs PLC

W grupie IWO zgony ogółem stwierdzono u istotnie statystycznie większego odsetka chorych względem PLC. **Jednakże u żadnego chorego w badaniu nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.** Zgony odnotowane w grupie IWO (4,9%) wynikały z przebiegu choroby podstawowej lub chorób współistniejących. Odsetek ciężkich TEAE oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia był zbliżony w obu grupach. Istotnie wyższy odsetek TEAE związanych z leczeniem oraz TEAE związanych z leczeniem w ≥ 3 . stopnia nasilenia zaobserwowano w grupie IWO w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio 65,9% vs 39,0% oraz 6,5% vs 0%).

Najczęściej występującymi TEAE w grupie IWO były: nudności (42,3%), biegunka (35,0%), zmęczenie (30,9%) oraz kaszel (25,2%). Zdarzenia, które istotnie częściej występowały w grupie IWO względem grupy PLC były: niedokrwistość (w tym niedokrwistość w 3. stopniu nasilenia), kaszel, biegunka oraz zmęczenie. Natomiast hiperkalcemia występowała u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie PLC w porównaniu z grupą IWO.

Należy wspomnieć, że zgodnie z *ChPL Tibsovo*® jednym z zagrożeń podczas stosowania terapii IWO jest wydłużenie odcinka QTc (w badaniu *ClarIDHy* zdefiniowane jako AE szczególnego zainteresowania). Zdarzenie to występowało u 9,8% chorych w grupie

IWO oraz u 3,4% chorych w grupie PLC, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu oceniano poszczególne SAE, które raportowano u niewielkich odsetków chorych. Najczęściej (u ok. 3% chorych) raportowano sepsę i zapalenie płuc w grupie IWO, a w grupie PLC odnotowano sepsę, hiperkalcemię, hiperkaliemię oraz wodobrzusze i ból pleców. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa z badania *ClarIDHy*.

Tabela 37.
Profil bezpieczeństwa IWO vs PLC w badaniu *ClarIDHy*

Parametr	IWO n (%); N=126	PLC n (%); N=59	RD (95% CI) IS
OBS, DCO: 21.06.2021 r.			
TEAE ogółem	120 (97,6)	57 (96,6)	0,01 (-0,04; 0,06) NIE
Ciężkie TEAE	43 (35,0)	14 (23,7)	0,11 (-0,03; 0,25) NIE
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	3 (2,4)*	0 (0,0)	0,02 (-0,01; 0,06) NIE
TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia związane z leczeniem	8 (6,5)	0 (0,0)	0,07 (0,01; 0,12) TAK
TEAE związane z leczeniem	81 (65,9)	23 (39,0)	0,27 (0,12; 0,42) TAK
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku	5 (4,1)	0 (0,0)	0,04 (-0,002; 0,08) NIE
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	9 (7,3)	5 (8,5)	-0,01 (-0,10; 0,07) NIE
Zgon związany z leczeniem	0 (0,0)	0 (0,0)	0,00 (-0,03; 0,03) NIE

Czerwonym kolorem zaznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej

*hiperbilirubinemia w 4. stopniu nasilenia oraz zastój żółci w 3. stopniu nasilenia u 1 chorego, wydłużenie odcinka QT w 2. stopniu nasilenia w obrazie elektrokardiograficznym u kolejnego chorego, a także wysięk opłucnowy w 3. stopniu nasilenia u 3. chorego

**TEAE prowadzące do zgonu, związane z powikłaniami choroby lub bezpośrednio związane z chorobą, lub chorobami współistniejącymi; W ocenie badaczy niezwiązane z leczeniem

Ocena bezpieczeństwa IWO – dodatkowe wyniki

Dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa IWO przedstawiono na podstawie badań: *Niger 2025*, *Rimini 2023*, *ProviDHe*, *Dreikhausen 2026* oraz *Cybulska-Stopa 2025*.

Zdarzenia niepożądane w większości z tych badań występowały u dużego odsetka chorych, głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W badaniu *Niger 2025* AE odnotowano u ok. 70% chorych, a ciężkie (w 3.-4. stopniu nasilenia) u 8,7% chorych. **Nie**

stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. W badaniu *ProviDHe* TEAE raportowano u ok. 87% chorych, natomiast ciężkie TEAE u ok. 33% chorych.

W badaniu *Rimini 2023* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 chorych (wszystkie 2. stopnia nasilenia), z czego jedno (wydłużenie odcinka QT) spowodowało przerwanie terapii. W badaniu *Cybulska-Stopa 2025* AE zgłoszono u ok. 92% chorych, głównie o łagodnym nasileniu (1. stopień nasilenia). Zdarzenia 2. i 3. stopnia nasilenia wystąpiły u ok. 23% chorych, **bez przypadków zdarzeń w 4. stopniu nasilenia ani zgonów związanych z leczeniem IWO.**

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w badaniu *Dreikhauser 2026* (34,3 mies.), **nie raportowano zgonów związanych z toksycznością**, a czasowe przerwanie stosowania IWO przez 1 miesiąc dotyczyło 1 chorego, u którego stwierdzono zdarzenie w 3. stopniu nasilenia. Pozostałe raportowane zdarzenia miały nasilenie 1. lub 2. stopnia.

Ze względu na różnice w długości okresów obserwacji oraz w definicjach kategorii zdarzeń niepożądanych odstąpiono od porównania wyników uzyskanych w rejestracyjnym badaniu *ClarIDHy* z wynikami pozostałych badań.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, AEMS, ADRReports oraz WHO UMC.

Dokumenty wydane przez EMA (*ChPL Tibsovo®*) oraz przez FDA (*FDA 2023*), charakteryzowały się zgodną treścią. Wśród szczególnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania IWO wymieniono m.in. ryzyko wydłużenia odstępu QTc, ciężkie zaburzenia czynności nerek oraz zaburzenia czynności wątroby.

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń nieporządných na podstawie baz ADRReports, WHO UMC oraz AEMS. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. W bazie ADRReports najczęściej zgłaszano ponadto nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego. Z kolei w bazie WHO UMC najczęściej odnotowywano również zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądka i jelit, a w bazie AEMS zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Na podstawie dokumentu wydanego przez EMA w 2023 r., oceniono stosunek korzyści do ryzyka stosowania IWO. Wyniki badania *ClarIDHy* potwierdziły skuteczność IWO w ograniczeniu ryzyka progresji choroby i zgonu oraz w utrzymaniu się stabilizacji choroby. Uwzględniając zalecenia mające na celu minimalizację ryzyka wydłużenia odstępu QT, profil bezpieczeństwa leku jest uznawany za akceptowalny (możliwy do opanowania). Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie, ograniczone możliwości terapeutyczne poza standardową chemioterapią oraz wysoką niezaspokojoną potrzebę medyczną tej populacji chorych, **korzyści kliniczne wynikające ze stosowania IWO uznano za potwierdzone.**

8.3. Wnioski

Analiza skuteczności IWO względem FOLFOX wykazała znamienne i istotną statystycznie przewagę IWO dla kluczowych efektów zdrowotnych (PFS, OS). Analiza profilu bezpieczeństwa IWO wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC jest porównywalna. Porównanie profilu bezpieczeństwa IWO ze schematem FOLFOX wydaje się, pomimo pewnych ograniczeń, wskazywać na lepszy profil bezpieczeństwa leczenia IWO. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania IWO i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że stosunek korzyści do ryzyka jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie celowanej terapii IWO w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, po niepowodzeniu co najmniej 1. linii leczenia systemowego.

9. Dyskusja

Rak dróg żółciowych to rzadki nowotwór o agresywnym przebiegu z niekorzystnym rokowaniem. Choroba ta jest mało znana w populacji, a objawy są niespecyficzne i pojawiają się najczęściej w zaawansowanym stadium [Blechacz 2017].

Leczenie w 1. linii choroby w stadium zaawansowanym (również w Polsce) opiera się na terapii dwulekowej z wykorzystaniem gemcytabiny i cisplatyny z zaleceniem skojarzenia leczenia z durwalumabem. Standardowe leczenie systemowe powyższymi lekami zapewnia jedynie niewielkie korzyści w przeżyciu. Mediana OS obserwowana w przedłużeniu badania klinicznego *TOPAZ* dla tej terapii wyniosła 12,9 miesięcy (w porównaniu do 11,3 miesięcy uzyskanej podczas terapii bez durwalumabu). Blisko 55% chorych otrzymujących GEM + CIS + DUR w I linii, w czasie 36 miesięcy obserwacji wymagało rozpoczęcia leczenia w kolejnej linii [Obwieszczenie MZ, Oh 2025].

Dotychczasowy standard leczenia chorych z zaawansowanym CCA, w co najmniej drugiej linii leczenia, obejmował wyłącznie chemioterapeutyki nieposiadające rejestracji do leczenia CCA. Jako standard leczenia, eksperci kliniczni z całego świata, przyjęli schemat chemioterapeutyczny FOLFOX. Należy podkreślić, że leki wchodzące w skład tego schematu chemioterapeutycznego nie są zarejestrowane do stosowania w CCA, a główne ich zastosowanie ma miejsce w raku jelita grubego. Schemat ten jest finansowany w Polsce w ramach wykazu chemioterapii. Stosowanie go wymaga podania dożylnego w warunkach szpitalnych, a zatem wiąże się z koniecznością hospitalizacji trwającej trzy dni w każdym cyklu leczenia lub opcjonalnie odbywania dwóch wizyt ambulatoryjnych [Wytyczne polskie 2025, NCCN 2026, ESMO 2025].

W ostatnich latach, w miarę rozwoju diagnostyki genetycznej, rozwiązaniem wydają się być odpowiednie terapie celowane, nakierowane na konkretne mutacje związane z rozwojem choroby. Jedną z tych mutacji w CCA jest mutacja w genie *IDH1*. W 2023 roku zarejestrowany został ivosydenib, który dzięki swojemu mechanizmowi działania, prowadzi do inhibicji zmutowanego enzymu *IDH1*, blokując dalszy proces nowotworzenia komórkowego. Ivosydenib jest lekiem podawanym doustnie, mając tym samym dodatkową, poza skutecznością, przewagę nad klasycznie stosowanymi chemioterapeutykami [ChPL Tibsovo®].

Obecnie ivosydenib jest zalecany przez najnowsze polskie oraz międzynarodowe wytyczne kliniczne wydane w 2025 i 2026 roku, tj. NCCN, ESMO czy EASL, jako jedyny dostępny lek,

wskazany u chorych ze stwierdzoną mutacją *IDH1*. Zastosowanie leczenia celowanego, tj. IWO, jest uzasadnione wyłącznie u chorych ze stwierdzoną mutacją w odpowiednim genie. Aby odpowiednio móc dopasować terapię do chorego, konieczne jest przeprowadzanie analizy molekularnej u chorych. Dlatego też z uwagi na dostęp do nowatorskich leków celowanych, zalecane jest również przeprowadzanie rutynowej diagnostyki molekularnej (badanie NGS) u wszystkich chorych w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia w I linii [Wytyczne polskie 2025, EASL 2025, ESMO 2025]. Wykonywanie badań NGS we wskazaniach obejmujących CCA jest finansowane w Polsce od 1 lipca 2025 r. [Zarządzenie 2025]. **Obecna sytuacja w Polsce doprowadziła do powstania realnej luki terapeutycznej – pomimo dostępności nowoczesnej diagnostyki molekularnej, z uwagi na brak finansowania leków celowanych, w tym ivosydenibu, chorzy mają ograniczoną możliwość otrzymania leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi.**

Dodatkowo, warto podkreślić, że IWO uzyskał 4 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania wydane m.in. przez NICE, SMC, PBAC i G-BA. Swoje decyzje poszczególne Agencje HTA uzasadniały udowodnioną skutecznością leczenia, wysoką niezaspokojoną potrzebą docelowej grupy chorych oraz statusem leku sierocego ivosydenibu [NICE 2024, SMC 2024, G-BA 2024, PBAC 2024].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano łącznie 6 badań pierwotnych, oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo ivosydenibu w populacji docelowej. Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono w oparciu o porównanie IWO względem PLC na podstawie rejestracyjnego badania *ClarIDHy*. Dodatkowo zidentyfikowano badanie RWE *Niger 2025*, przeprowadzone we Włoszech, na podstawie którego dostępne było wysokiej jakości porównanie wyników badania obserwacyjnego z historyczną grupą kontrolną (FOLFOX/CAPOX²⁹). Obie grupy uznano za homogeniczne pod względem zaawansowania choroby, stanu sprawności, linii leczenia oraz profilu genetycznego. Wszyscy chorzy mieli potwierdzoną mutację w genie *IDH1*. Grupy chorych dodatkowo dopasowano za pomocą metody IPTW. Analizę uzupełniono o wyniki badań *Cybulska-Stopa 2025*, *ProviDHe*, *Dreikhausen 2026* oraz *Rimini 2023*.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności ivosydenibu względem komparatora. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo ivosydenibu jest prawdopodobnie lepsze względem bezpieczeństwa chemioterapeutyków stosowanych obecnie we wskazaniu zaawansowanego lub przerzutowego CCA po niepowodzeniu I linii leczenia systemowego.

Wiarygodnych i cennych danych dotyczących wartości klinicznej ivosydenibu dostarcza dodatkowo międzynarodowe badanie dotyczące stosowanie IWO w ramach wczesnego dostępu – *ProviDHe*, które objęło zasięgiem 15 państw na całym świecie, rekrutując do tej pory ponad 250 chorych. Wyniki uzyskane z tego badania potwierdzają skuteczność leczenia IWO u chorych ze stwierdzoną mutacją *IDH1*.

Do analizy włączono także 3 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook. Jedynym przeglądem, który uznano za przegląd wysokiej jakości w skali AMSTAR 2, był przegląd *Kazmi 2025*. We wszystkich włączonych przeglądach zaprezentowano wyłącznie wyniki badania *ClarIDHy*. Nie przeprowadzono porównania IWO z żadnym schematem aktywnego leczenia. Zatem wnioski płynące z włączonych przeglądów mogą stanowić wyłącznie uzupełnienie wyników przedstawionych w niniejszej analizie.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla ivosydenibu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Główne wyniki analizy oparto na porównaniu IWO z PLC na podstawie badania randomizowanego z udziałem licznej grupy chorych oraz na porównaniu IWO względem schematu FOLFOX zawartym w badaniu RWE. Oba badania uznano za badania wysokiej jakości. Jakość badania *ClarIDHy* określono na 5 punktów w skali Jadad. W badaniu *Niger 2025* odjęto wyłącznie 1 gwiazdkę w skali NOS (na wszystkie możliwe gwiazdki do przyznania). Ryzyko błędu wg RoB 2.0 w badaniu *ClarIDHy* określono jako niskie.

Porównania wyników w obu badaniach były przeprowadzone właściwie, na podstawie odpowiedniej metodyki i wyczerpującego opisu zastosowanych analiz statystycznych, co zostało szczegółowo opisane w publikacjach. Populacje z grupy IWO oraz z historycznej grupy kontrolnej w badaniu *Niger 2025* zostały dopasowane względem siebie pod względem głównych cech chorych. Wyniki uzupełniono o dane dla IWO z badań RWE oraz z badania wczesnego dostępu do leku. Wyniki prezentowane w niniejszej analizie oparte zostały na badaniach o zróżnicowanej metodyce, przeprowadzonych na homogenicznych populacjach, a wyniki otrzymane z badań RWE były spójne z wynikami otrzymanymi w badaniu RCT. Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, iż wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako umiarkowana. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Na ograniczenie wiarygodności zewnętrznej analizy wpływa fakt, iż niemożliwe było przeprowadzenie w pełni wiarygodnego porównania profilu bezpieczeństwa IWO względem schematu FOLFOX, na podstawie dostępnych danych literaturowych. W głównym badaniu *Niger 2025*, porównano ivosydenib z historyczną grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię FOLFOX/CAPOX. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, w celu zminimalizowania ryzyka błędu we wnioskowaniu podjęto próbę porównania/zestawienia obu schematów chemioterapeutycznych (rozdział 10.3). Wyniki tej oceny wskazują na porównywalność obu schematów (wykazana nie gorsza skuteczność), co może prowadzić do obniżenia ryzyka związanego z wnioskowaniem na podstawie badania *Niger 2025*. Warto dodać, że ocena zgodności populacji z badań z populacją wnioskowaną dostarczyła dowodów na wysoką homogeniczność obu populacji, zarówno w ramieniu IWO, jak i komparatora (szczegółową analizę przedstawiono w rozdziale 3.5.2.1). Co więcej, do analizy włączono badanie RWE *Cybulska-Stopa 2025* przeprowadzone w Polsce oraz badanie *ProviDHe* przeprowadzone na populacji o dużej liczbie rekrutowanej na całym świecie. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wnioskowanie dotyczące IWO w populacji docelowej postanowiono oprzeć wyłącznie na badaniach obejmujących chorych z potwierdzoną mutacją *IDH1*. Należy bowiem uwzględnić,

że obecność tej mutacji wpływa także na rokowanie. Jak wskazano w Analizie Problemu Decyzyjnego, mutacja *IDH1* jest niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia całkowitego [Rimini 2023b]. W konsekwencji porównywanie skuteczności IWO u chorych z mutacją *IDH1* z wynikami u chorych leczonych chemioterapią bez określonego statusu mutacji, wiązałoby się z istotnym ryzykiem braku homogeniczności grup pod względem osiągniętych efektów leczenia, niezależnie od zastosowanej terapii.

Wyniki przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy porównania IWO względem schematu FOLFOX (na podstawie badania *Niger 2025*) wskazują na znaczną przewagę skuteczności iwosydenibu względem komparatora. Wnioski oparto o analizę istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących przeżycia, tj. OS i PFS. Warto zauważyć wysoką skuteczność IWO we wszystkich włączonych do analizy badaniach. Porównanie iwosydenibu względem wybranego komparatora na podstawie badania *Niger 2025* było dostępne wyłącznie dla chorych leczonych w 2. linii terapii, co jest zgodne z prawdopodobnym pozycjonowaniem IWO w rzeczywistej praktyce po objęciu refundacją. Wyniki dla pełnej populacji (tj. chorych leczonych w 2., 3. i kolejnych liniach łącznie) przedstawiono na podstawie pozostałych dostępnych badań dotyczących iwosydenibu. Zatem całokształt przedstawionych dowodów daje podstawy do wnioskowania o wysokiej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa w stosunku do pełnej populacji wnioskowanej.

W raporcie wydanym przez EMA w 2023 roku wskazano, iż profil bezpieczeństwa IWO jest uznawany za akceptowalny, a korzyści kliniczne wynikające ze stosowania IWO uznano za potwierdzone. Co więcej, analiza oceny stosunku korzyści do ryzyka wyników badania *ClarIDHy* przeprowadzona przez ekspertów klinicznych, opublikowana w 2025 roku (publikacja *Valle 2025*), wskazuje na bardzo wysokie prawdopodobieństwo (ok. 95%), iż w badaniu *ClarIDHy* stosunek korzyści do ryzyka dla IWO jest lepszy względem stosunku korzyści do ryzyka dla PLC. Szczegółowy opis wyników analizy zaprezentowano w załączniku 10.4 [Valle 2025].

Jednym z ograniczeń analizy jest brak danych umożliwiających wiarygodne porównanie profilu bezpieczeństwa iwosydenibu ze schematem FOLFOX. Niemniej jednak EMA uznała profil bezpieczeństwa iwosydenibu za akceptowalny. Główne ostrzeżenia dotyczą ryzyka wydłużenia odcinka QT, dla którego zawarto odpowiednie zapisy w *ChPL Tibsovo®*. W celu zaprezentowania możliwie jak najszerszego zakresu danych, przedstawiono dodatkowe zestawienie wyników badania *ClarIDHy* z badaniem *ABC-06* dla schematu FOLFOX. W badaniu *ABC-06* ocenie poddano chorych z populacji szerszej w stosunku do populacji

docelowej. Wyniki zestawienia wskazują jednoznacznie na lepszy profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tibsovo® względem chemioterapii schematem FOLFOX. Warto wskazać także AE wymieniane jako bardzo częste ($\geq 1/10$) w dokumentach ChPL poszczególnych składowych schematu FOLFOX, m.in. szereg zaburzeń krwi i układu chłonnego, tj. neutropenia, mielosupresja, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, niewydolność szpiku kostnego czy takie AE jak zakażenia [ChPL Fluorouracil Accord®, ChPL Oxaliplatin kabi®, ChPL Levofolic®, ChPL Oxaliplatin kabi®].

Konieczne jest podkreślenie, iż schemat chemioterapeutyczny FOLFOX nie stanowi leczenia nakierowanego na wykryte mutacje u chorych stanowiących populację docelową. Chemioterapeutyki wchodzące w jego skład nie zostały zarejestrowane w leczeniu CCA. Działanie terapii tego rodzaju jak FOLFOX, ma charakter ogólnoustrojowy. Dlatego też w świetle najnowszej wiedzy, międzynarodowe wytyczne kliniczne wskazują, że w sytuacji wykrycia u chorych mutacji tj. *IDH1 R132*, najbardziej właściwe i udowodnione klinicznie jest zastosowanie w 2. linii leczenia odpowiedniego leczenia celowanego, którym jest ivosydenib [NCCN 2026, ESMO 2025, SEOM-GEMCAD-TTD 2025]. Biorąc pod uwagę cel leczenia, jakim jest wydłużenie przeżycia u chorych, skuteczność schematu FOLFOX w populacji chorych na CCA, która została wykazana w badaniu *ABC-06* należałoby uznać za niezadowalającą. Różnica median OS w grupie chorych otrzymujących schemat FOLFOX względem chorych otrzymujących wyłącznie leczenie zapewniające aktywną kontrolę objawów wynosiła jedynie 0,9 mies. (6,2 mies. vs 5,3 mies.) [Lamarca 2021]. Dla porównania, różnica median OS dla grupy IWO w porównaniu z grupą FOLFOX w badaniu *Niger 2025* wyniosła 6,9 mies. (15,9 mies. vs 9,0 mies.).

Z danych RWE *Cybulska-Stopa 2025* wynika, że ivosydenib jest obecnie stosowany Polsce u części chorych z populacji docelowej w ramach RDTL. Na podstawie tych danych można wnioskować, że potrzeba łatwej i szybkiej dostępności do tego leku wydawać się może ogromna. Chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA muszą mierzyć się z problemem szybko rozwijającej się, ciężkiej choroby o niepomyślnym rokowaniu. Natomiast dostęp do leczenia w ramach RDTL oznacza, iż ivosydenib może być podany dopiero po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia. W związku z powyższym, IWO podawany jest chorym w głównej mierze w ramach 3. linii leczenia. Takie umiejscowienie terapii celowanej pozostaje niezgodne z jej profilem klinicznym oraz międzynarodowymi rekomendacjami. Finansowanie w ramach programu lekowego, umożliwiłoby dostęp chorych

do leczenia IWO na odpowiednim etapie **terapeutycznym (już w 2. linii leczenia) i bez opóźnień, które nie wynikają z sytuacji klinicznej a wyłącznie z kwestii systemowych.**

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie obejmują kompleksową analizę dowodów dostępnych dla interwencji badanej, a także zawierają porównanie ze zdefiniowanym komparatorem stosowanym obecnie w praktyce klinicznej. Wyniki analizy potwierdzają, że zastosowanie ivosydenibu u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z mutacją *IDH1 R132* prowadzi do uzyskania istotnego statystycznie dłuższego czasu przeżycia (OS i PFS) w porównaniu ze schematem FOLFOX. Co więcej profil bezpieczeństwa IWO uznano za akceptowalny.

W związku z powyższym, uznano, iż ivosydenib odpowiada na znaczącą niezaspokojoną potrzebę leczniczą u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym CCA po nieskuteczności lub nietolerancji 1. linii leczenia. Zatem zasadnym jest stosowanie go w praktyce klinicznej i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Tibsovo® w leczeniu populacji docelowej.

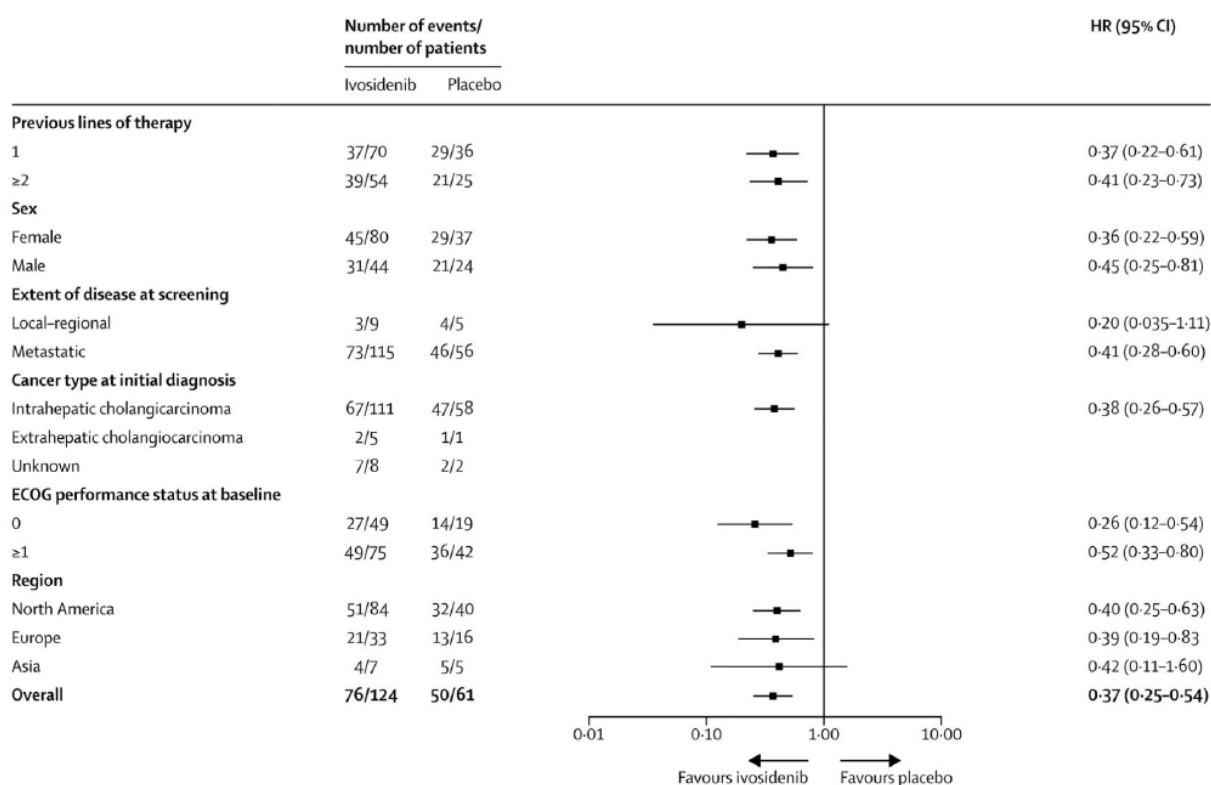
10. Załączniki

10.1. Dodatkowe dane z badania *ClarIDHy*

10.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Rysunek 12.

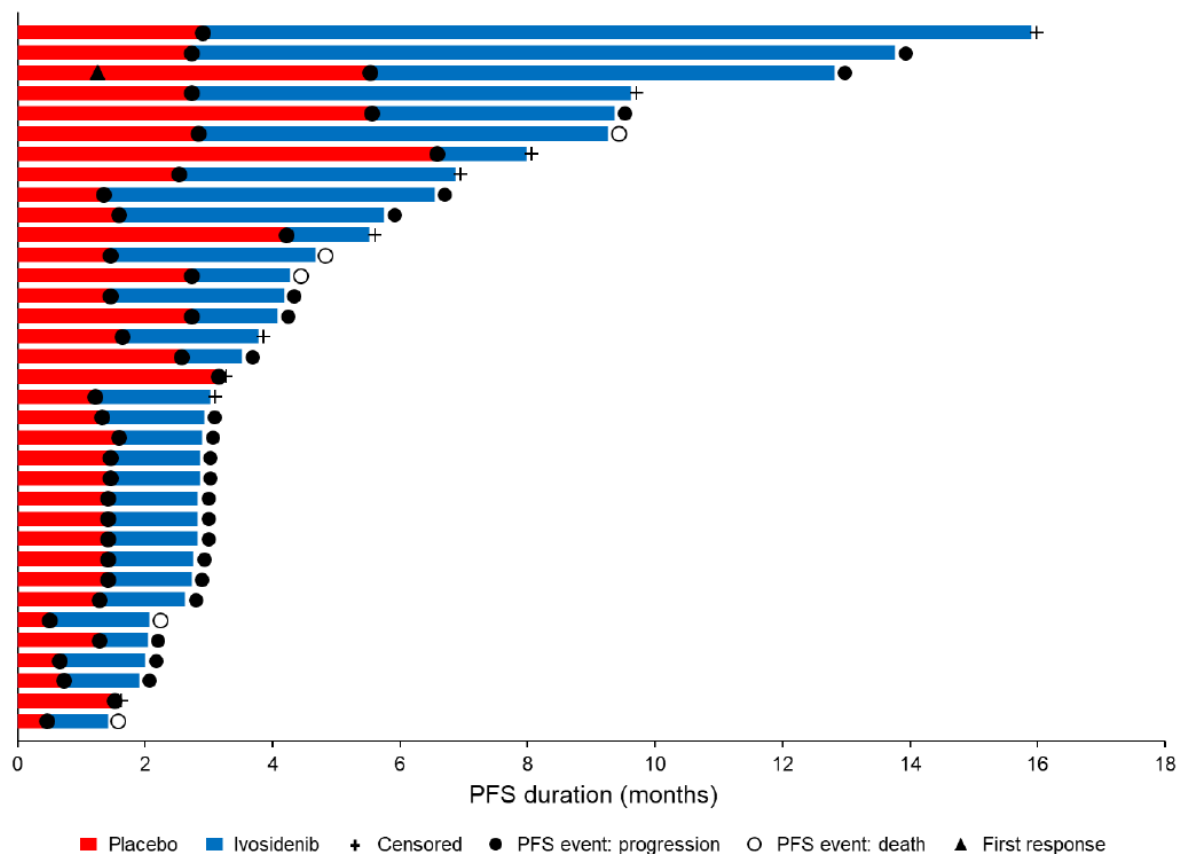
Wykres forest-plot dla PFS (populacja ITT) w kluczowych podgrupach chorych (porównanie IWO vs PLC)



Źródło: *Abou-Alfa 2020*

Rysunek 13.

Czas trwania PFS u 35 chorych, którzy po progresji choroby zmienili leczenie z PLC na IWO



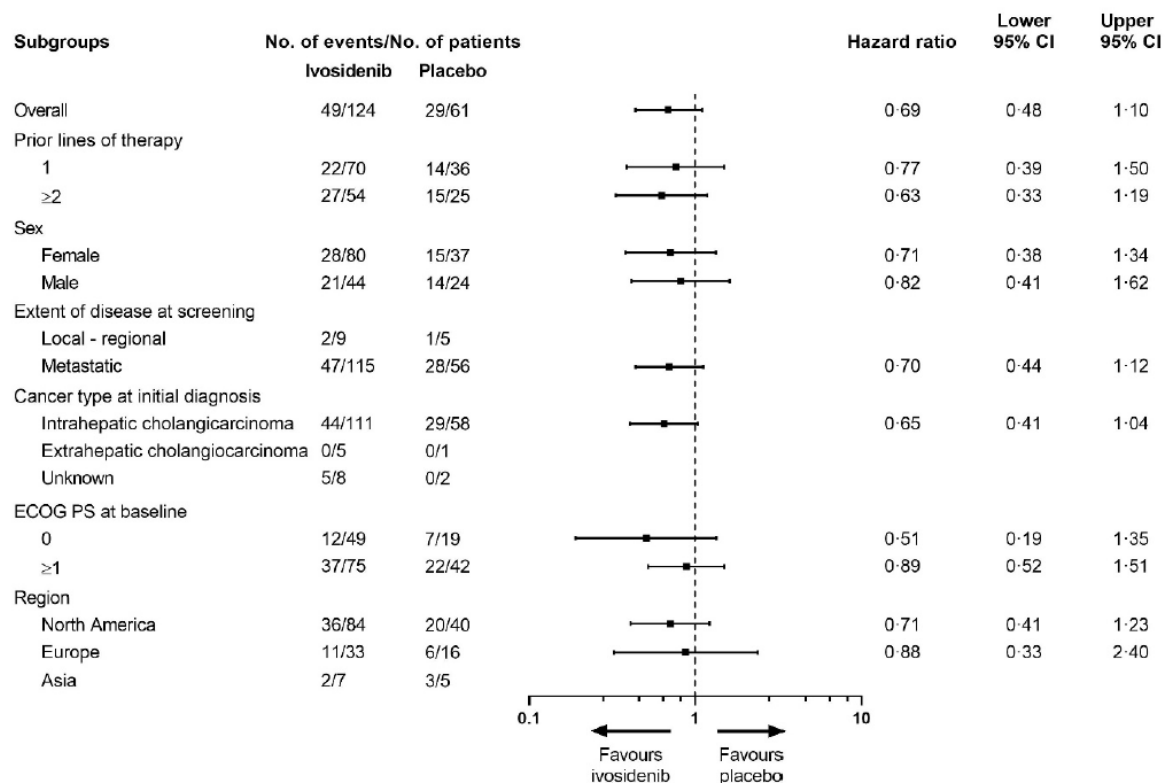
Źródło: *Abou-Alfa 2020*

10.1.2. Przeżycie całkowite

Wyniki dla podgrup

Rysunek 14.

Wykres forest-plot dla OS (populacja ITT) w kluczowych podgrupach chorych (porównanie IVO vs PLC) – publikacja *Abou-Alfa 2020*

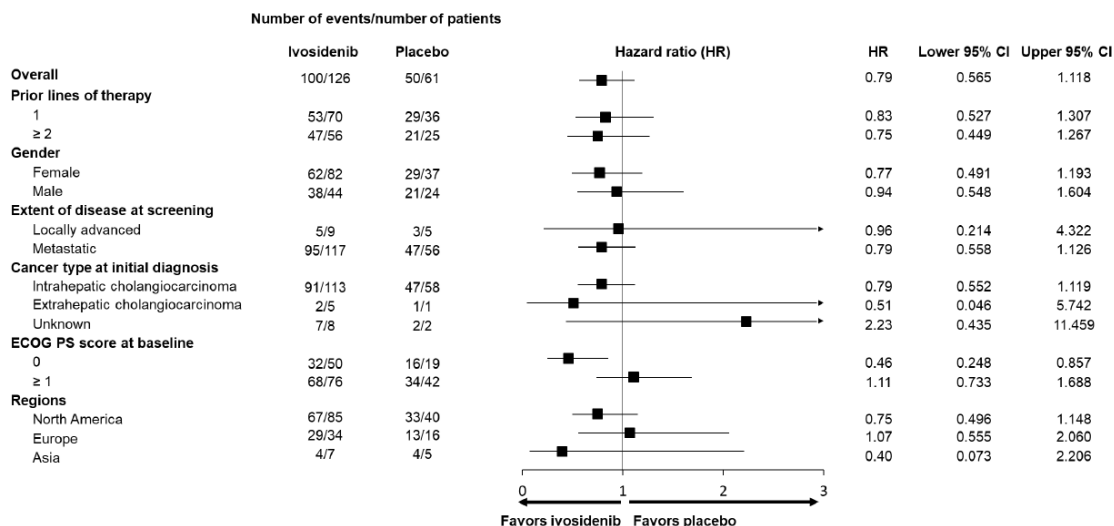


Podgrupy z liczbą zdarzeń ≤ 5 lub liczbą chorych ≤ 10 nie zostały przedstawione graficznie, ponieważ niewielka liczebność próby nie pozwala na wiarygodną interpretację. Metoda graficzna wskazuje dwustronny 95% przedział ufności

Źródło: *Abou-Alfa 2020*

Rysunek 15.

Wykres forest-plot dla OS w kluczowych podgrupach chorych (porównanie IWO vs PLC) – publikacja Zhu 2021



Metoda graficzna wskazuje dwustronny 95% przedział ufności

Źródło: Zhu 2021

Zgon lub progresja choroby – wyniki uzupełniające

Dla DCO: 31.01.2019 r. prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez 6 i 12 miesięcy wyniosło odpowiednio ok. 32% i ok. 22% (ocena IRC) w grupie IWO. **W grupie PLC u wszystkich chorych stwierdzono wystąpienia progresji lub zgonu w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania.**

Z kolei prawdopodobieństwo przeżycia dla DCO: 31.01.2019 r. przez 6 miesięcy wyniosło w grupie IWO i PLC odpowiednio ok. 67% i ok. 59%, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia przez 12 miesięcy, w zależności od daty odcięcia wyników, wyniosło 43-48% dla grupy IWO oraz 36-38% dla grupy PLC. W dłuższym okresie obserwacji prawdopodobieństwo OS ulegało dalszej redukcji i dla 24 miesięcy wyniosło 21-22% w grupie IWO oraz do ok. 18% w grupie PLC.

W celu właściwego odniesienia obserwowanych trendów do warunków rzeczywistych, należy pamiętać o przebiegu choroby i związanym z nią niekorzystnym rokowaniem.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Prawdopodobieństwo PFS i OS – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Rodzaj analizy	IWO		PLC		IS	
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo PFS								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	6,9 (2,8; 10,9)# DCO: 31.01.2019 r.	6 mies.	ITT (IRC)	32 (23; 42)	124	Brak*	61	b/d
		12 mies.		22 (13; 32)		Brak*		b/d
		6 mies.	Ocena regionalna	32 (b/d)		4 (b/d)		b/d
		12 mies.		10 (b/d)		Brak*		b/d
Prawdopodobieństwo OS								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	6 mies.	ITT (IRC)	67 (56; 75)	124	59 (44; 71)	61	b/d
		12 mies.		48 (36; 59)		38 (22; 54)		b/d
ClarIDHy (Zhu 2021b)	DCO: 31.05.2020 r.	6 mies.		69 (b/d)	126	57 (b/d)		b/d
ClarIDHy (Zhu 2021)	IWO: 2,8 (0,1; 34,4) PLC: 1,6 (0,0; 6,9)	12 mies.		43 (34; 51)	126^	36 (24; 48)	61\$	b/d
		ClarIDHy (EMA 2023)		DCO: 31.05.2020 r.		24 mies.		20,7 (b/d)
DCO: 21.06.2021 r.	RPSFT		22,0 (15,0; 29,9)	126^	18,3 (9,6; 29,1) n/o^^		61\$\$	b/d b/d

[#]mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wg IRC

*progresja choroby wystąpiła u wszystkich chorych z grupy PLC

[^]cenzurowano wyniki dla 59 chorych: 48 (38,7%) z grupy IWO oraz 11 (18,0%) z grupy PLC

^{^^}zgodnie z wykresem Kaplan-Meiera z publikacji *Zhu 2021* (Rysunek 10), dla DCO:31.05.2020 r. analiza RPSFT dla 24 mies., nie wykazała żadnego chorego w grupie PLC

^{\$}cenzurowano wyniki dla 37 chorych: 26 (20,6%) z grupy IWO oraz 11 (18,0%) z grupy PLC

^{\$\$}cenzurowano wyniki dla 34 chorych: 24 (19,0%) z grupy IWO oraz 10 (16,4%) z grupy PLC

Zgon lub progresja choroby

Dla DCO: 31.01.2019 r. zgon raportowano natomiast u niższego odsetka chorych w grupie IWO vs PLC (ok. 40% vs ok. 48%), niemniej różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zgon oceniany w momencie DCO 31.05.2020 r. i DCO: 21.06.2021 r. stwierdzono odpowiednio u 79,4% i 81,0% chorych w grupie IWO oraz u 82,0% i 83,6% chorych w grupie PLC.

Spośród 166 chorych, 25 chorych (w tym 6 chorych którzy zmienili leczenie z grupy PLC na IWO) kontynuowali leczenie IWO przez co najmniej 1 rok).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu – porównanie IWO vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana leczenia* [mies.]	Rodzaj analizy	IWO		PLC		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Progresja choroby								
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 31.01.2019 r.	ITT (IRC)	64 (51,6)	124 ^{^^}	44 (72,1)	61 ^{^^}	b/d	b/d
Zgon								
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r. IWO: 2,6 (1,4; 6,0) PLC: 1,6 (1,1; 2,7)	ITT (IRC)	49 (39,5)	124	29 (47,5)	61*	0,69 (0,48; 1,10)**	NIE**
ClarIDHy (EMA 2023)	DCO: 31.05.2020 r.		100 (79,4)^	126^	50 (82,0)^	61^	b/d	b/d
	DCO: 21.06.2021 r.		102 (81,0)	126 ^{^^}	51 (83,6)	61 ^{^^}	b/d	b/d

*35 chorych z grupy PLC zmieniło leczenie na IWO po progresji choroby

**istotność statystyczna na podstawie oddanego parametru HR przez autorów publikacji

[#]mediana czasu trwania leczenia; (IQR) – publikacja *Abou-Alfa 2020*

[^]cenzurowano wyniki dla 37 chorych: 26 (20,6%) z grupy IWO oraz 11 (18,0%) z grupy PLC

^{^^}cenzurowano wyniki dla 34 chorych: 24 (19,0%) z grupy IWO oraz 10 (16,4%) z grupy PLC

Tabela 40.

OS – analiza dodatkowa na podstawie posteru konferencyjnego *Prager 2024*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Cenzurowanie	IWO		PLC		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS – analiza RPSFT: grupa leczenia (na podstawie randomizacji)** #								
ClarIDHy (Prager 2024)	DCO: 31.05.2020 r.	Bez ponownego cenzurowania	10,3 (7,8; 12,4)	126	5,2 (3,9; 7,9)	61	0,52 (0,37; 0,75)	TAK
OS – analiza RPSFT: grupa w czasie leczenia (na podstawie randomizacji)*** #								
ClarIDHy (Prager 2024)	DCO: 31.05.2020 r.	Z ponownym cenzurowaniem	10,3 (7,8; 12,4)	126	nie osiągnięto (3,5; nie osiągnięto)	61	0,49 (0,28; 0,87)	TAK
		Bez ponownego cenzurowania	10,3 (7,8; 12,4)	126	5,5 (4,0; 7,8)	61	0,52 (0,36; 0,74)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Cenzurowanie	IWO		PLC		HR (95% CI)*	IS*
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS – metoda IPCW (na podstawie obserwacji)^								
ClarIDHy (Prager 2024)	DCO: 31.05.2020 r.	n/d	b/d	126	b/d	61	0,74 (0,35; 1,56)	NIE

*wartość podana przez autorów publikacji

**czas trwania efektu leczenia po jego zmianie zakłada się, że trwa od pierwszej dawki interwencji aż do zgonu/cenzurowania. W analizie przeżycia model szacuje hipotetyczny czas przeżycia dla grupy kontrolnej i wykorzystuje obserwowany czas przeżycia dla grupy interwencyjnej

***czas trwania efektu leczenia po jego zmianie zakłada się, że trwa od pierwszej dawki interwencji aż do przerwania leczenia. W analizie przeżycia model szacuje hipotetyczny czas przeżycia dla grupy kontrolnej i wykorzystuje obserwowany czas przeżycia dla grupy interwencyjnej

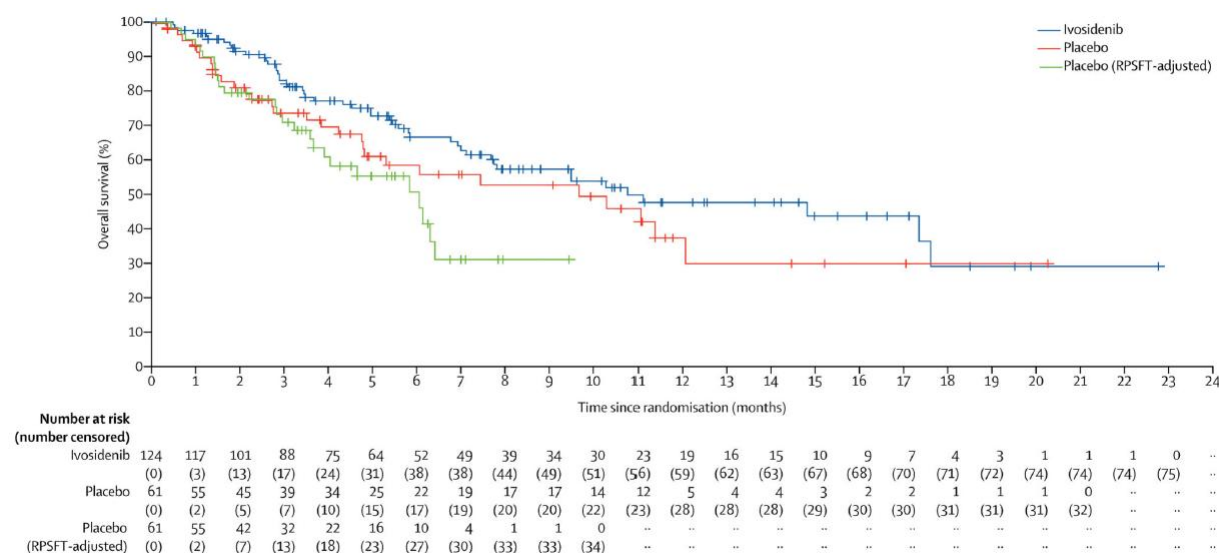
[^]pierwszy etap obejmuje cenzurowanie chorych, którzy przegrali przypisane leczenie (zmiana leczenia) w momencie przerwania (cenzurowanie leczenia). Kolejne etapy z zastosowaniem odwrotnego prawdopodobieństwo wag cenzurowania oparte na kowariatach wyjściowych do modelu Coxa zależnego od czasu, w którym chorzy przełączający są sztucznie cenzurowani

#W metodach RPSFT oraz metodzie dwuetapowej estymacji zastosowano ponowne cenzurowanie: ponowna cenzura dostosowuje skojarzenie między czasem cenzurowania a leczeniem. Wiąże się z tym utrata informacji dla dłuższych okresów przeżycia. Dlatego też metody zastosowano z ponowną cenzurą i bez niej

Założono przeprowadzenie dodatkowo analizy dwuetapowej estymacji, która ostatecznie została uznana za niewykonalną, z uwagi na zbyt małą liczbę chorych, którzy nie zmienili leczenia z PLC na IWO.

Rysunek 16.

Prawdopodobieństwo OS w czasie trwania badania ClarIDHy – estymacja Kaplan-Meiera (ocena IRC)



Źródło: Abou-Alfa 2020

10.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 41.

Odpowiedź na leczenie – podgrupa chorych, którzy po progresji choroby zmienili leczenie z PLC na IWO (ocena regionalna)

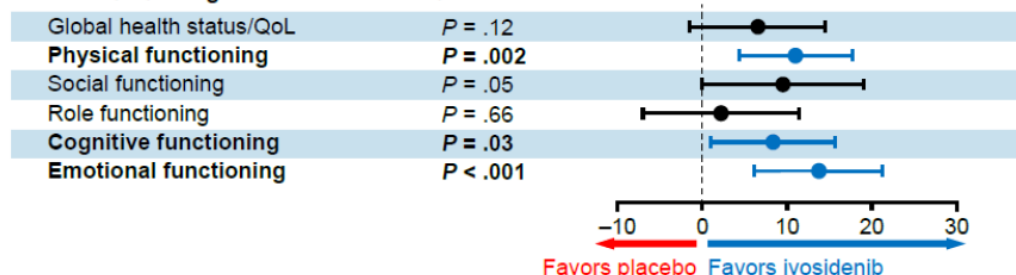
Badanie (publikacja)	OBS, mediana leczenia [#] (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	PLC → IWO	
			n (%)	N
<i>ClarIDHy</i> (Abou-Alfa 2020)	DCO: 31.01.2019 r.	ORR	0 (0,0)	35
		PR	b/d	
		SDi	15 (42,9)	
		PD	15 (42,9)	

10.1.4. Jakość życia – analiza eksploracyjna

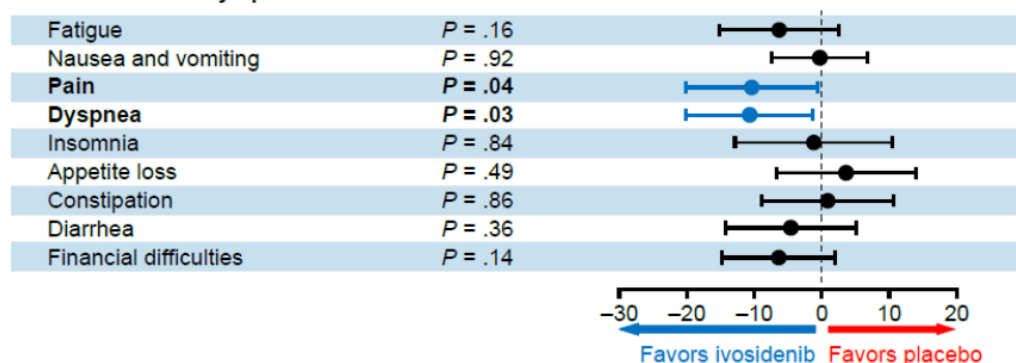
Rysunek 17.

Porównanie IWO vs PLC w poszczególnych podskali oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-BIL21 (ocena w 1. dniu 2. cyklu)

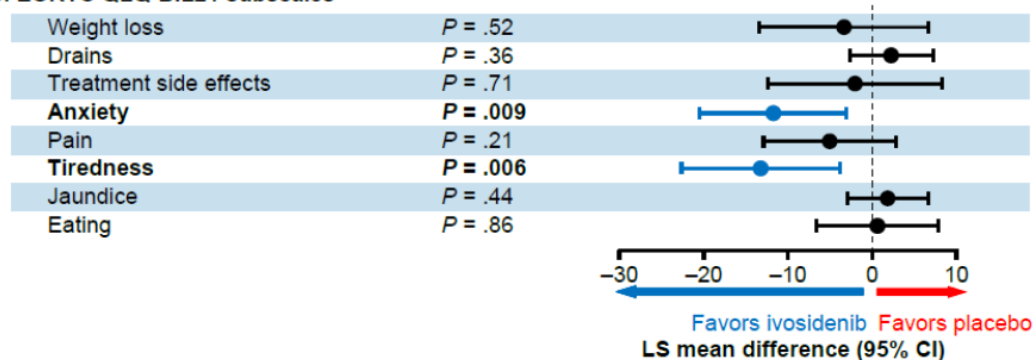
A. EORTC QLQ-C30 global health status/QoL and functional subscales



B. EORTC QLQ-C30 symptoms subscales



C. EORTC QLQ-BIL21 subscales



Rysunek A: status zdrowia/podskali funkcjonowania EORTC QLQ-C30; Rysunek B: podskale dotyczące objawów EORTC QLQ-C30; Rysunek C: EORTC QLQ-BIL21

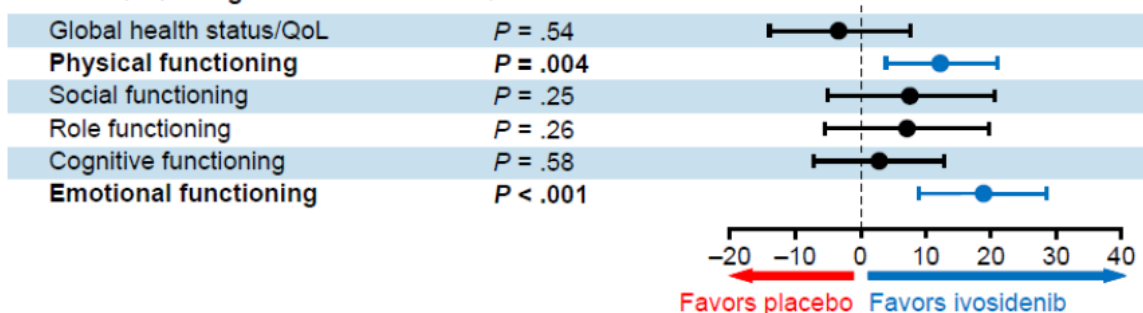
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30: N=67 dla IWO oraz N=21 dla PLC; EORTC QLQ-BIL21: N=65 dla IWO oraz N=20 dla PLC. Pogrubioną czcionką oraz odcinkami dotyczącymi wyników w kolorze niebieskim na wykresach oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść IWO vs PLC ($p \leq 0,05$, podwójny przedział ufności)

Źródło: Zhu 2021

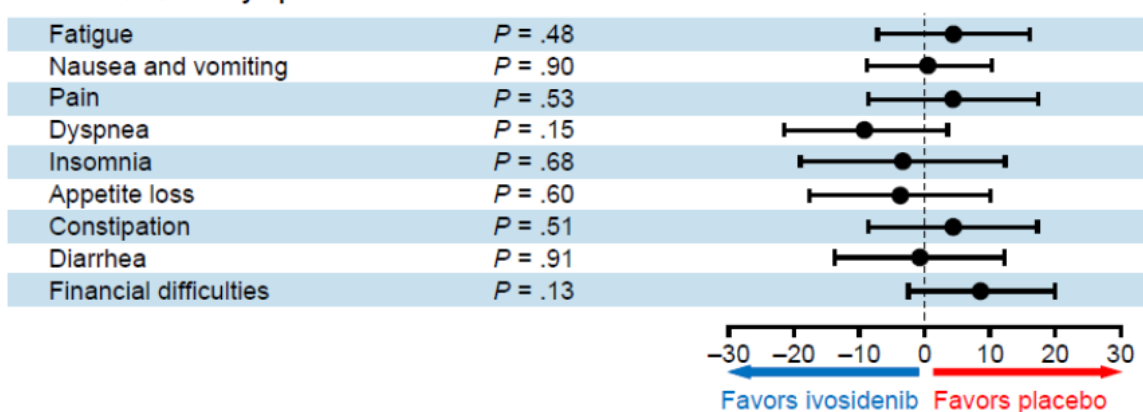
Rysunek 18.

Porównanie IWO vs PLC w poszczególnych podskali oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-BIL21 (ocena w 1. dniu 3. cyklu)

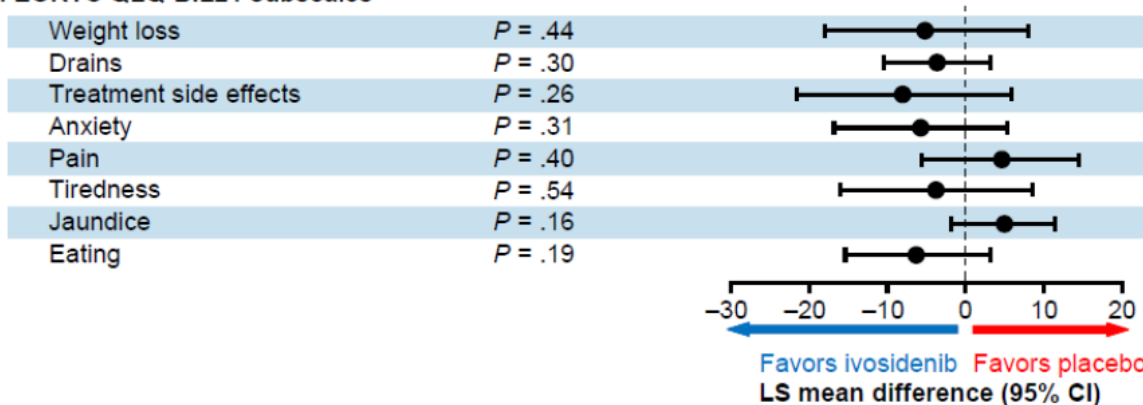
A. EORTC QLQ-C30 global health status/QoL and functional subscales



B. EORTC QLQ-C30 symptoms subscales



C. EORTC QLQ-BIL21 subscales



Rysunek A: status zdrowia/podskale funkcjonowania EORTC QLQ-C30; Rysunek B: podskale dotyczące objawów EORTC QLQ-C30; Rysunek C: EORTC QLQ-BIL21

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30: N=50 dla IWO oraz N=9 dla PLC; EORTC QLQ-BIL21: N=48 dla IWO oraz N=9 dla PLC. Pogrubioną czcionką oraz odcinkami dotyczącymi wyników w kolorze niebieskim na wykresach oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść IWO vs PLC ($p \leq 0,05$, podwójny przedział ufności)

Źródło: Zhu 2021

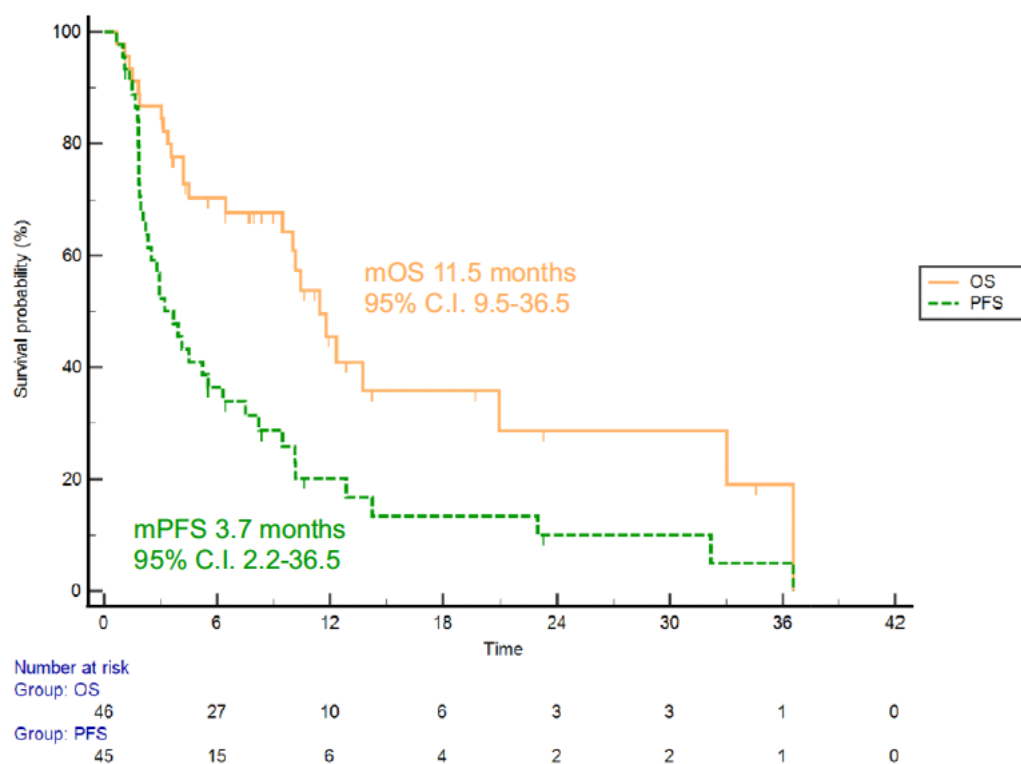
10.2. Dodatkowe wyniki dla IWO

10.2.1. Dane przedstawione na wykresach

Badanie *Niger 2025*

Rysunek 19.

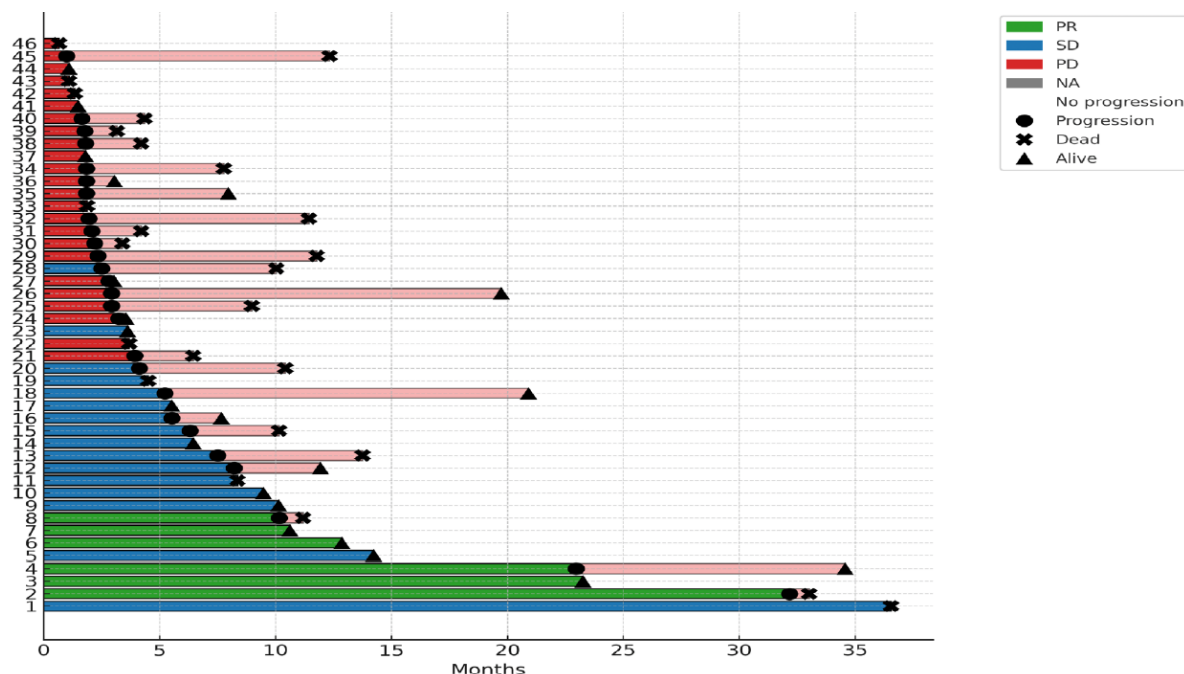
Mediana PFS oraz OS od początku leczenia IWO, niezależnie od linii leczenia



Źródło: *Niger 2025*

Tabela 42.

Wykres typu *swimmer plot* przedstawiający PFS oraz przeżycie po progresji u chorych leczonych IWO

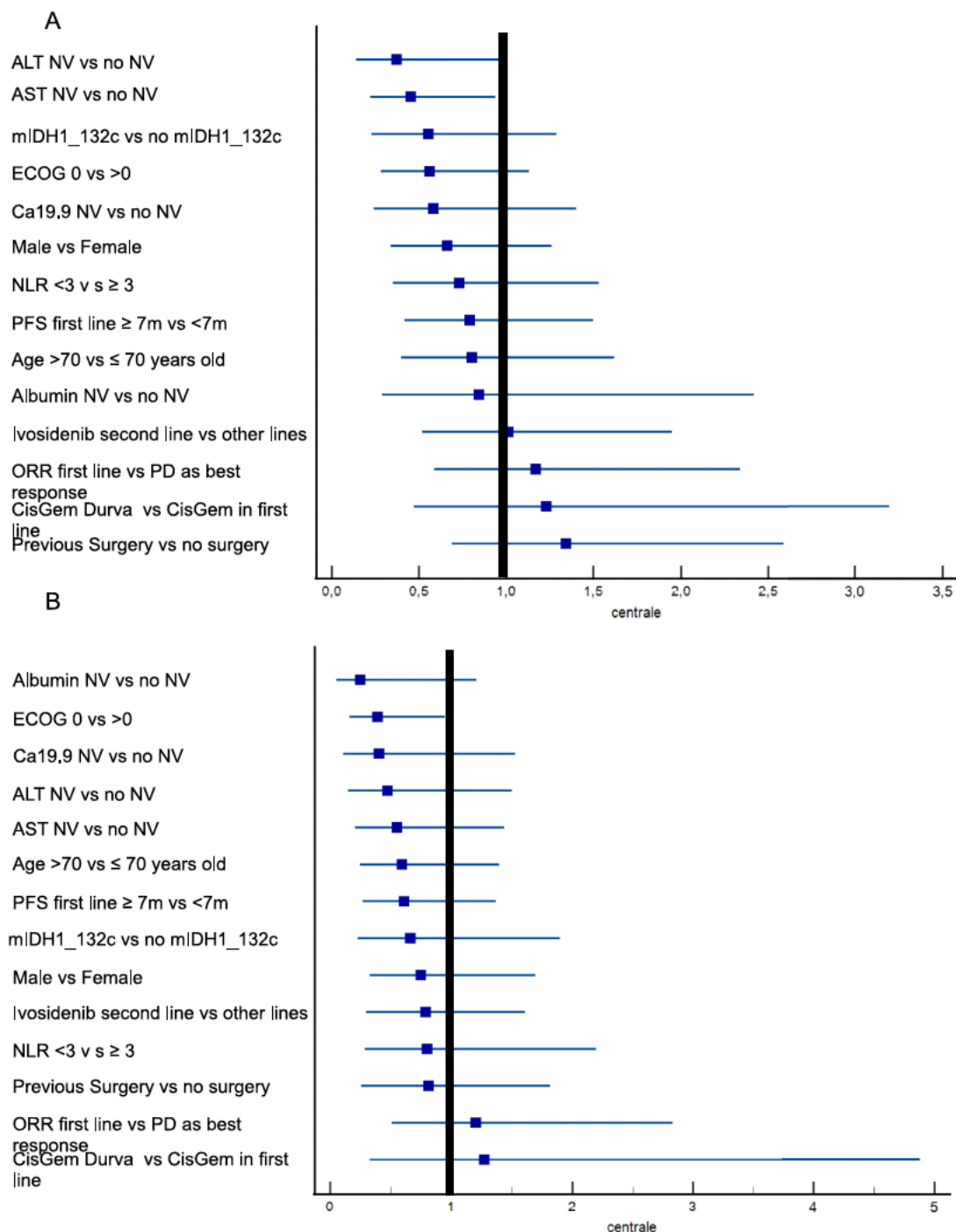


Każdy słupek odpowiada pojedynczemu choremu. Słupki o kolorze zielonym, niebieskim, czerwonym i szarym oznaczają odpowiednio najlepszą uzyskaną odpowiedź: PR, SDi, PD i b/d. Jasnoczerwone segmenty przedstawiają czas przeżycia po progresji. Pionowe kreski (|) oznaczają chorych bez progresji (cenzurowanych przy ostatniej obserwacji), natomiast kółka (o) wskazują chorych, u których wystąpiła progresja. Symbol X oznacza chorych, u których wystąpił zgon w momencie ostatniej obserwacji, a trójkąty (▲) chorych żyjących podczas ostatniej obserwacji.

Źródło: *Niger 2025*

Tabela 43.

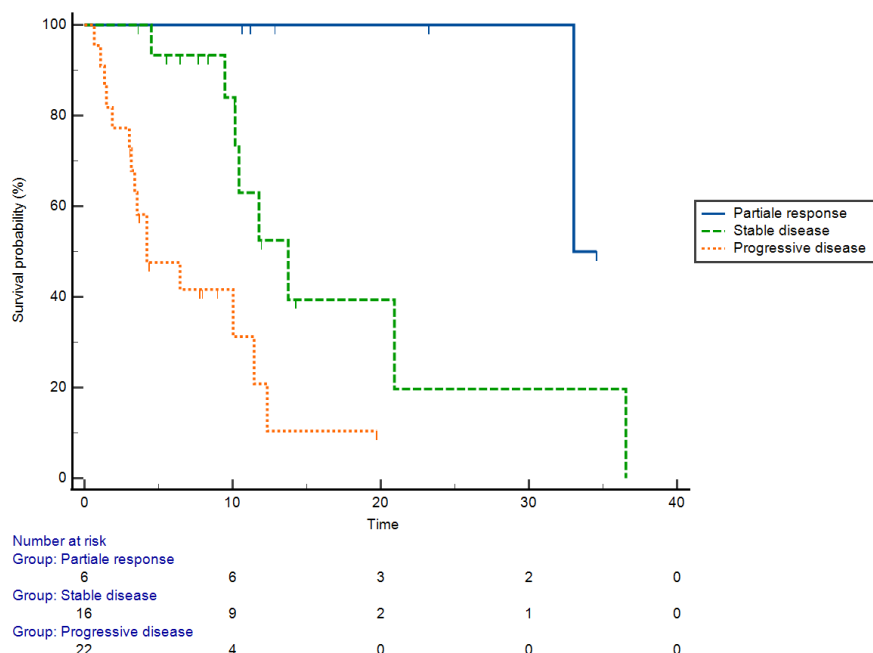
Wykres typu *forest plot* przedstawiający analizę jednoczynnikową PFS oraz OS w zależności od cech początkowych



A – czas przeżycia wolny od progresji choroby; B – czas całkowitego przeżycia

Źródło: *Niger* 2025

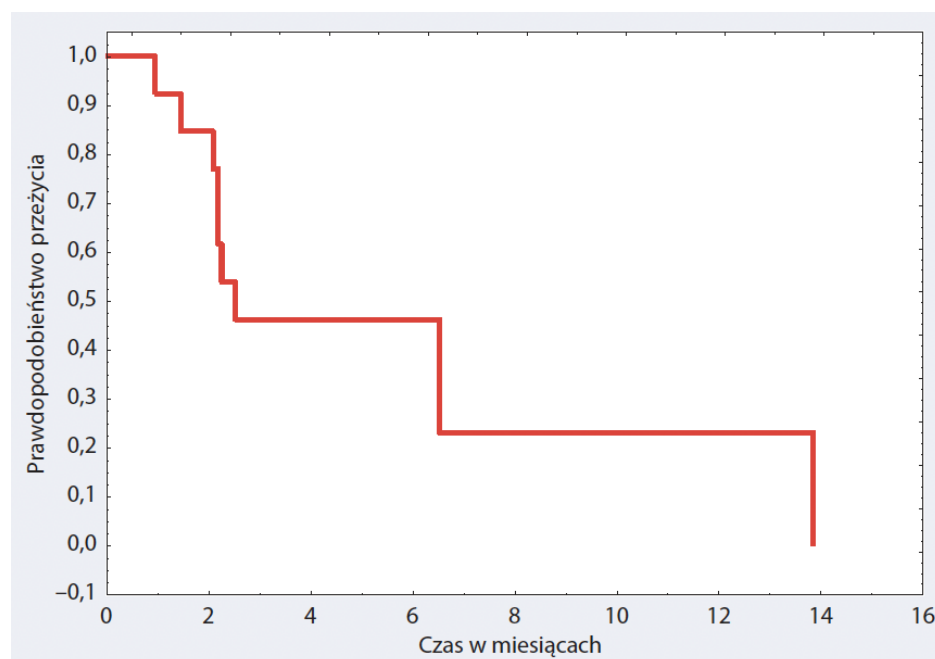
Rysunek 20.
Mediana OS w zależności od osiągniętej odpowiedzi na leczenie



Źródło: Nigier 2025

Badanie Cybulska-Stopa 2025

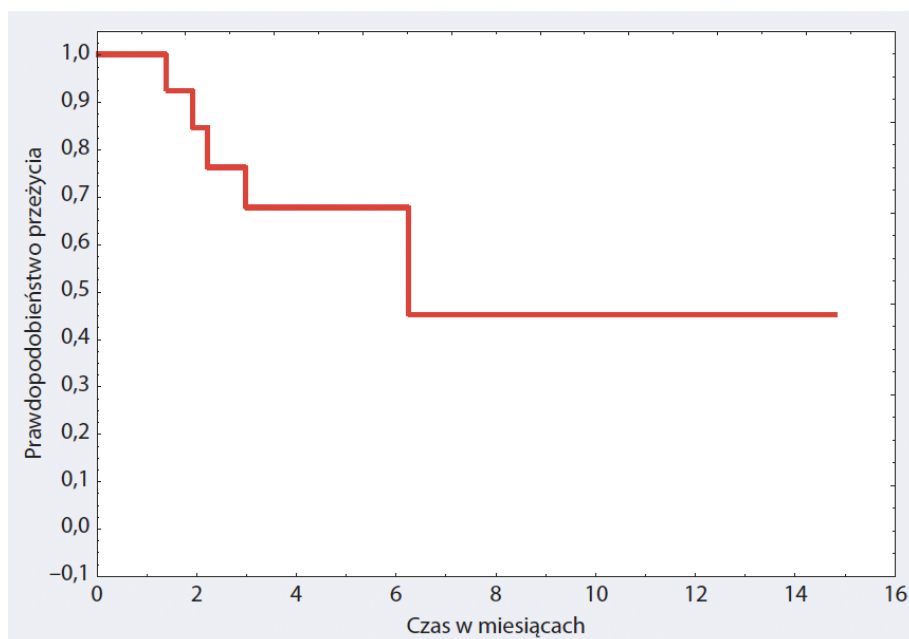
Rysunek 21.
Czas do progresji choroby od momentu rozpoczęcia leczenia IWO



Źródło: Cybulska-Stopa 2025

Rysunek 22.

Czas przeżycia całkowitego od momentu rozpoczęcia leczenia IWO

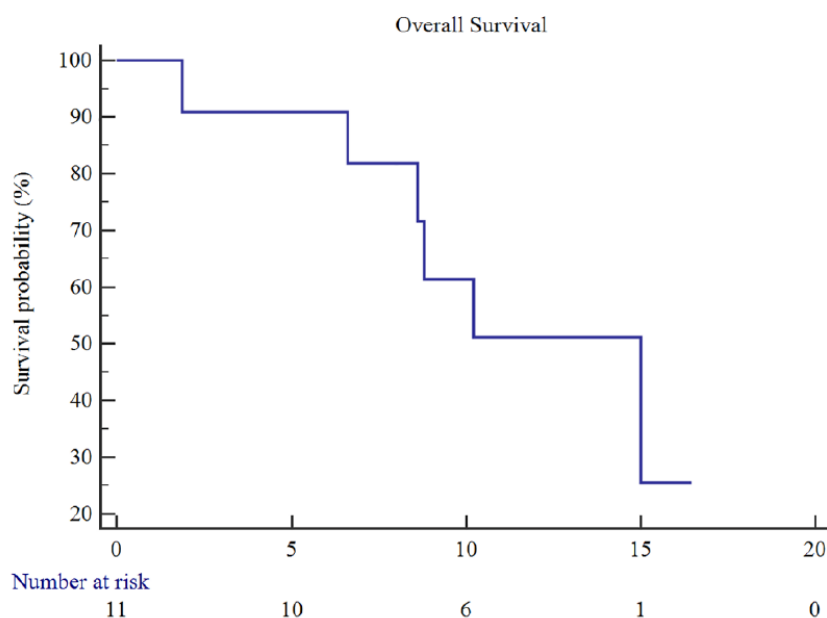


Źródło: Cybulska-Stopa 2025

Badanie Rimini 2023

Rysunek 23.

Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego

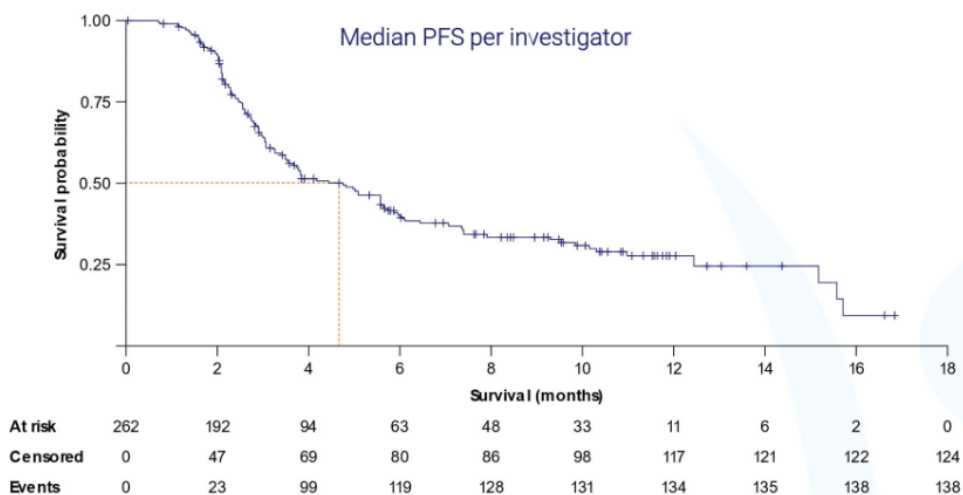


Źródło: Rimini 2023

Badanie ProviDHe

Rysunek 24.

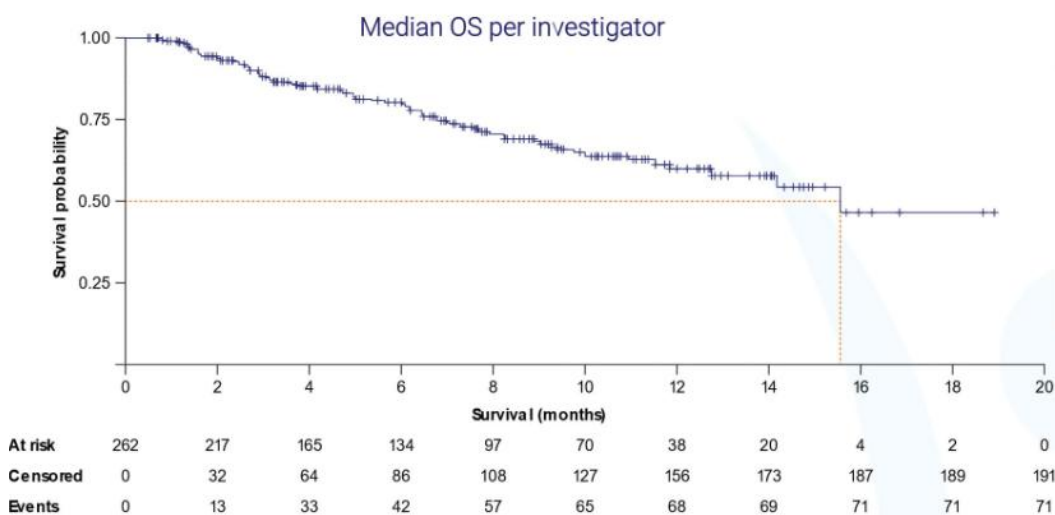
Mediana PFS od początku leczenia IWO, niezależnie od linii leczenia



Źródło: ProviDHe (ivosidenib-cca.info)

Rysunek 25.

Mediana OS od początku leczenia IWO, niezależnie od linii leczenia



Źródło: ProviDHe (ivosidenib-cca.info)

10.2.2. Zgon lub progresja choroby

W badaniu *Niger 2025* do momentu zakończenia zbierania danych u ok. 54% chorych wystąpił zgon, a u ok. 85% wystąpiła progresja choroby. W badaniu *Rimini 2023* odnotowano 6 zgonów. Z kolei w badaniu *Cybulska-Stopa 2025* najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby ok. 62% chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Częstość występowania zgonu lub progresji choroby – dodatkowe wyniki dla IWO

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	IWO	
			n (%)	N
Zgon lub progresja choroby prowadząca do przerwania leczenia				
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)	Zgon	25 (54,3)	46
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)		6 (54,5)	11
Cybulska-Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)*	Progresja choroby	8 (61,5)	13
Niger 2025	11,9 (1,09; 23,2)		39 (84,8)	46

*czas trwania leczenia, mediana (zakres)

10.3. Skuteczność schematu FOLFOX i CAPOX

W badaniu *Niger 2025* wykonano porównanie grupy stosującej IWO względem historycznej grupy kontrolnej.

W ramach grupy kontrolnej chorzy otrzymywali schemat FOLFOX lub CAPOX. Schemat FOLFOX oraz CAPOX to dwie zbliżone kombinacje chemioterapii stosowane w nowotworach przewodu pokarmowego. Oba schematy łączą fluoropirymidynę (odpowiednio w postaci dożylnego 5-FLU lub doustnej KAP) z OXA.

W celu uzupełnienia kontekstu porównano dane literaturowe dotyczące skuteczności obu schematów. Międzynarodowe, randomizowane badanie fazy III *Cassidy 2008*, przeprowadzone w populacji chorych na przerzutowego raka jelita grubego. Zgodnie z wytycznymi oraz rejestracją leków składowych schematu (oksaliplatyny oraz 5-fluouracylu), rak jelita grubego jest podstawowym wskazaniem do stosowania schematu FOLFOX. Wyniki badania wykazały, że schemat CAPOX cechuje się porównywalną ze schematem FOLFOX skutecznością w zakresie PFS (8,0 mies. vs 8,5 mies.), OS (19,8 mies. vs 19,6 mies.) oraz ORR (47% vs 48%) w leczeniu I linii u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. **Wynik badania potwierdziły nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*) schematu CAPOX w porównaniu do FOLFOX. Również profil bezpieczeństwa obu schematów był zbliżony** – różnice dotyczyły jedynie częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych, tj. biegunka czy neuropatia obwodowa, które jednak nie wpływały istotnie na ogólną tolerancję terapii [Cassidy 2008].

Pomimo, że badanie *Cassidy 2008* dotyczyło innej populacji nowotworowej niż iCCA, jego wyniki można w pewnym stopniu ekstrapolować na populację chorych z mutacją *IDH1*, szczególnie w kontekście podobnych mechanizmów działania cytostatyków w schematach opartych na oksaliplatynie.

Zidentyfikowano również badania przeprowadzone w populacji chorych w 2. linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego CCA, które również mogą świadczyć o porównywalnej skuteczności obu schematów chemioterapeutycznych. W pierwszym badaniu porównywano schemat FOLFOX względem aktywnej kontroli objawów (badanie RCT *ABC-06*). W drugim badaniu przedstawiono wyniki stosowania chemioterapii CAPOX (jednoramienne badanie *Kim 2019*). W obu badaniach uczestniczyli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub

przerzutowym CCA po niepowodzeniu leczenia w I linii gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną. W obu badaniach nie oceniano profilu genetycznego chorych. Zestawienie wyników z obu badań wskazuje na uzyskanie zbliżonych wartości parametrów PFS oraz OS. Mediana PFS wynosiła ok. 4,0 mies. w badaniu *ABC-06* oraz ok. 3,6 mies. w badaniu *Kim 2019*. Mediana OS natomiast wyniosła ok. 6,2 mies. w badaniu *ABC-06* oraz ok. 7,6 mies. w badaniu *Kim 2019*. Zestawienie danych z obu badań potwierdza wnioskowanie o zbliżonej skuteczności schematu FOLFOX i CAPOX [Lamarca 2021, Kim 2019].

W poniższej tabeli zaprezentowano zestawienie powyższych danych.

Tabela 45.

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności schematu FOLFOX vs CAPOX z badań klinicznych

Badanie (publikacja)	Metodyka badania	Populacja	FOLFOX		CAPOX		Porównanie
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)							
Cassidy 2008	RCT, otwarte, fazy III; OBS=17,7 mies.	Dorośli chorzy na raka jelita grubego ECOG 0-1 1. linia leczenia	8,5 (b/d)	1 017	8,0 (b/d)	1 017	Porównanie bezpośrednie <i>Non-inferiority</i> HR= 1,04 (97,5% CI: 0,93; 1,16)
ABC-06 (Lamarca 2021)	RCT, otwarte, fazy III; OBS=21,7 mies.	Dorośli chorzy na CCA (bez oceny obecności mutacji <i>IDH1</i>) ECOG 0-1	4,0 (3,2; 5,0)	81	x	x	Zestawienie wyników: FOLFOX (ABC- 06) vs CAPOX (Kim 2019)
Kim 2019	1-ramienne, otwarte, fazy II OBS=15,6 mies.	2. linia leczenia	x	x	3,6 (2,0; 5,2)*	50	
Przeżycie całkowite (OS)							
Cassidy 2008	RCT, otwarte, fazy III; OBS=29,7 mies.	Dorośli chorzy na raka jelita grubego ECOG 0-1 1. linia leczenia	19,6 (b/d)	1 017	19,8 (b/d)	1 017	Porównanie bezpośrednie HR=0,99 (97,5% CI: 0,88; 1,12)
ABC-06 (Lamarca 2021)	RCT, otwarte, fazy III; OBS=21,7 mies.	Dorośli chorzy na CCA (bez oceny obecności mutacji <i>IDH1</i>) ECOG 0-1	6,2 (5,4; 7,6)	81	x	x	Zestawienie wyników: FOLFOX (ABC- 06) vs CAPOX (Kim 2019)
Kim 2019	1-ramienne, otwarte, fazy II OBS=15,6 mies.	2. linia leczenia	x	x	7,6 (5,0; 10,2)**	50	

*wartość przybliżona; w celu ujednolicenia zapisów we wszystkich badaniach wartości zostały przeliczone na podstawie podanych tygodni: 15,4 tyg. (95% CI: 8,5; 22,3)

**wartość przybliżona, w celu ujednolicenia zapisów we wszystkich badaniach wartości zostały przeliczone na podstawie podanych tygodni: 32,7 tyg. (95% CI: 21,4; 43,9)

10.4. Publikacja *Valle 2025*

W ramach przeszukiwania źródeł internetowych zidentyfikowano publikację *Valle 2025*, w której zaprezentowano ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania IWO na podstawie wyników z badania *ClarIDHy*. Z uwagi na cel publikacji, uznano, iż może ona być przydatna jako dodatkowe źródło wnioskowania w ocenie iwosydenibu w ramach analizy HTA³⁰.

Ocenę przeprowadzono z udziałem panelu 7 ekspertów. Ilościowa analiza korzyści do ryzyka została przeprowadzona w czterech kolejnych etapach:

- określenie „drzewa wartości” (ang. *value tree*), obejmującego listę kluczowych kryteriów korzyści i ryzyka;
- wyznaczenie skali dla każdego kryterium uwzględnionego w drzewie wartości;
- określenie względnej istotności (wag) poszczególnych kryteriów;
- przeprowadzenie ilościowej analizy korzyści do ryzyka.

Ekspertcy wyznaczyli następujące kryteria korzyści i ryzyka:

- kryteria korzyści:
 - PFS (wskaźnik 3- i 6-miesięczny);
 - OS (wskaźnik 6-miesięczny – analiza ITT oraz RPSFT);
 - ORR;
 - QoL (wynik kwestionariusza QLQ-C30 dla podskali funkcjonalnej, podskali bólu oraz podskali utraty apetytu; wynik kwestionariusza QLQ-BIL21 dla podskali bólu oraz objawów związanych z odżywianiem);
- kryteria ryzyka:
 - najczęstsze AE związane z IWO (wydłużenie odcinka QT w obrazie EKG, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. biegunka, nudności i wymioty oraz zmęczenie);
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki IWO.

³⁰ Publikacja *Valle 2025* nie spełniała kryteriów PICOS w ramach niniejszej analizy

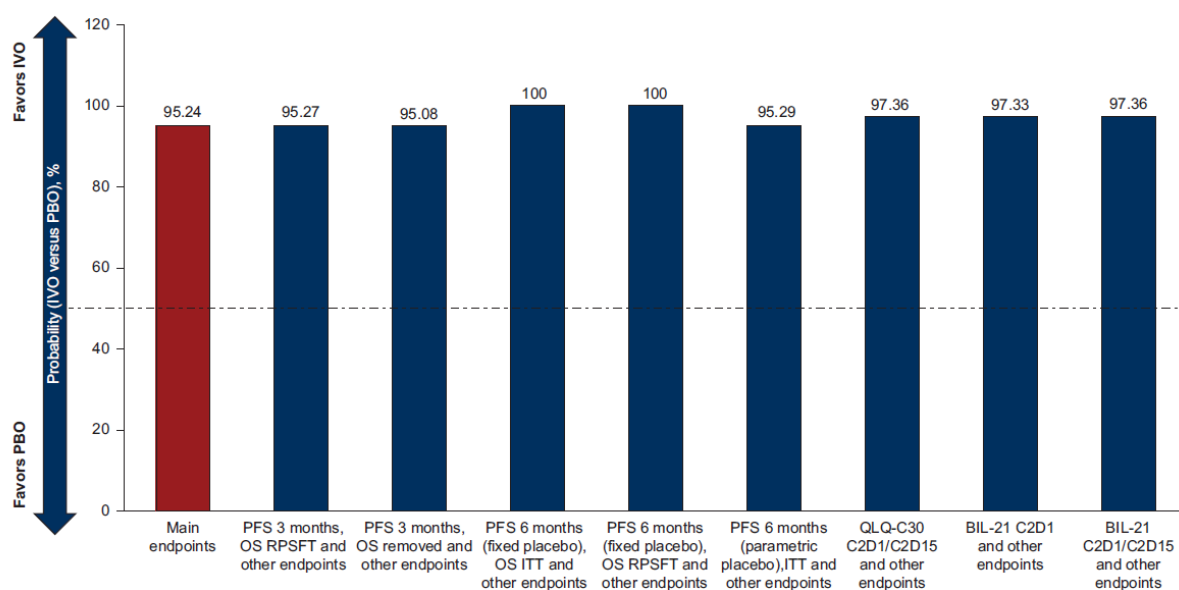
Do oceny profilu prawdopodobieństwa korzyści do ryzyka dla IWO, jako terapii lepszej względem PLC, zastosowano model SLoS (ang. *Scale Loss Score*). Przeprowadzono również analizy wrażliwości danych: model iloczynowy, model liniowy oraz analizę z zastosowaniem losowych wag (rozkład Dirichlet'a), w celu potwierdzenia lub obalenia wyników modelu SLoS.

Wyniki otrzymane przez autora wskazują na 95,24% prawdopodobieństwo, iż w badaniu *ClarIDHy* stosunek korzyści do ryzyka dla IWO jest lepszy względem stosunku korzyści do ryzyka dla PLC. Wyniki analiz wrażliwości potwierdziły wyniki analizy pierwotnej (SLoS) – wszystkie analizy wskazały na prawdopodobieństwo >94%.

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki analizy SLoS.

Rysunek 26.

Analiza pierwotna oraz analizy wrażliwości z wykorzystaniem modelu SLoS – ocena stosunku korzyści do ryzyka IWO vs PLC



Źródło: Valle 2025

Podsumowując, wszystkie analizy ilościowych ocen korzyści do ryzyka wykazały wysoce pozytywne wyniki, potwierdzające korzystny profil korzyści do ryzyka dla IWO u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z mutacją *IDH1* w porównaniu z PLC.

Powyższe wyniki dostarczają wszechstronnych i wspierających dowodów na to, że IWO należy uznać za skuteczne leczenie o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	Cholangiocarcinoma*	24 125
	2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	1 528 940
	3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	4 794 596
	4	#2 AND #3	428 894
	5	#1 OR #4	433 599
Interwencja	6	"tibsovo" OR "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "AG 120" OR "tosuvo" OR "tuoshuwo" OR "CS 3010" OR "CS-3010" OR "CS3010" OR "S-95031" OR "S95031" OR "S 95031" OR "tidhesco"	1 364
Metodyka	7	(addresses[Publication Type] OR bibliography[Publication Type] OR biography[Publication Type] OR "case report"[Publication Type] OR comment[Publication Type] OR consensus[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR guideline[Publication Type] OR "in vitro"[Publication Type] OR interview[Publication Type] OR lectures[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR monograph[Publication Type] OR news[Publication Type] OR "newspaper article"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type])	2 842 874
	8	(animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms])	5 373 295
	9	#7 OR #8	8 123 519
Ostateczny wynik	10	#5 AND #6	94
	11	#10 NOT #9	84

Data wyszukiwania: 12.09.2025 r.

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("Cholangiocarcinoma*"):ab,ti,kw	36 162
	2	(Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*):ab,ti,kw	1 598 885
	3	(Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma):ab,ti,kw	4 040 135
	4	#2 AND #3	345 418
	5	#1 OR #4	364 215

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Interwencja	6	("tibsovo" OR "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "AG 120" OR "tosuvo" OR "tuoshuwo" OR "CS 3010" OR "CS-3010" OR "CS3010" OR "S-95031" OR "S95031" OR "S 95031" OR "tidhesco"):ab,ti,kw,tn	1 063
Metodyka	7	addresses:it OR bibliography:it OR biography:it OR comment:it OR congresses:it OR consensus:it OR editorial:it OR guideline:it OR 'in vitro':it OR interview:it OR lectures:it OR letter:it OR monograph:it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'practice guideline':it OR 'conference abstract':it	7 825 905
	8	[animals]/lim NOT [humans]/lim	6 762 505
	9	#7 OR #8	14 040 830
Ostateczny wynik	10	#5 AND #6	207
	11	#10 NOT #9	122
	12	#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	44

Data wyszukiwania: 12.09.2025 r.

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	Cholangiocarcinoma*	1 173
	2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	90 130
	3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	208 453
	4	#2 AND #3	20 509
	5	#1 OR #4	20 735
Interwencja	6	"tibsovo" OR "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "AG 120" OR "tosuvo" OR "tuoshuwo" OR "CS 3010" OR "CS-3010" OR "CS3010" OR "S-95031" OR "S95031" OR "S 95031" OR "tidhesco"	101
Ostateczny wynik	7	#5 AND #6	29^

Data wyszukiwania: 12.09.2025 r.

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (28), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

10.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed – aktualizacja

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	Cholangiocarcinoma*	25 772
	2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	1 582 239
	3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	4 964 516
	4	#2 AND #3	446 346
	5	#1 OR #4	451 538
Interwencja	6	"tibsovo" OR "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "AG 120" OR "tosuvo" OR "tuoshuwo" OR "CS 3010" OR "CS-3010" OR "CS3010" OR "S-95031" OR "S95031" OR "S 95031" OR "tidhesco"	502
Metodyka	7	(addresses[Publication Type] OR bibliography[Publication Type] OR biography[Publication Type] OR "case report"[Publication Type] OR comment[Publication Type] OR consensus[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR guideline[Publication Type] OR "in vitro"[Publication Type] OR interview[Publication Type] OR lectures[Publication Type] OR letter[Publication Type] OR monograph[Publication Type] OR news[Publication Type] OR "newspaper article"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type])	2 915 863
	8	(animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms])	5 466 787
	9	#7 OR #8	8 289 835
Ostateczny wynik	10	#5 AND #6	106
	11	#10 NOT #9	97
	12	#11 AND Filtres: from 2025/9 - 3000/12/12	22

Data wyszukiwania: 26.06.2026 r.

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase – aktualizacja

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	("Cholangiocarcinoma*"):ab,ti,kw	39 377
	2	(Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*):ab,ti,kw	1 680 656
	3	(Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma):ab,ti,kw	4 256 951

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
	4	#2 AND #3	367 177
	5	#1 OR #4	387 750
Interwencja	6	("tibsovo" OR "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "AG 120" OR "tosuvo" OR "tuoshuwo" OR "CS 3010" OR "CS-3010" OR "CS3010" OR "S-95031" OR "S95031" OR "S 95031" OR "tidhesco"):ab,ti,kw,tn	1 261
Metodyka	7	addresses:it OR bibliography:it OR biography:it OR comment:it OR congresses:it OR consensus:it OR editorial:it OR guideline:it OR 'in vitro':it OR interview:it OR lectures:it OR letter:it OR monograph:it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'practice guideline':it OR 'conference abstract':it	8 411 342
	8	[animals]/lim NOT [humans]/lim	6 931 860
	9	#7 OR #8	14 771 765
Ostateczny wynik	10	#5 AND #6	254
	11	#10 NOT #9	144
	12	#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	53
	13	#10 AND [01-09-2025]/sd	11

Data wyszukiwania: 26.06.2026 r.

Tabela 51.

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library – aktualizacja

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	Cholangiocarcinoma*	1 246
	2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR Cholangiocellular OR liver OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	94 171
	3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	218 735
	4	#2 AND #3	21 174
	5	#1 OR #4	21 414
Interwencja	6	"tibsovo" OR "ivosidenib" OR "AG-120" OR "AG120" OR "AG 120" OR "tosuvo" OR "tuoshuwo" OR "CS 3010" OR "CS-3010" OR "CS3010" OR "S-95031" OR "S95031" OR "S 95031" OR "tidhesco"	117
Ostateczny wynik	7	#5 AND #6	33
	8	#7: Custom Range:01/09/2025-current	5^

Data wyszukiwania: 26.06.2026 r.

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (5), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

10.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 52.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ivosidenib	18
	Tibsovo	24
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(ivosidenib OR Tibsovo)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(ivosidenib OR Tibsovo)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ivosidenib	36
	Tibsovo	26
AEMS** (FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics) https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis	ivosidenib	1
	Tibsovo	1
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(ivosidenib OR Tibsovo)	70
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ivosidenib OR Tibsovo)	7
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) https://www.gov.pl/web/urpl	ivosydenib	0
	Tibsovo	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

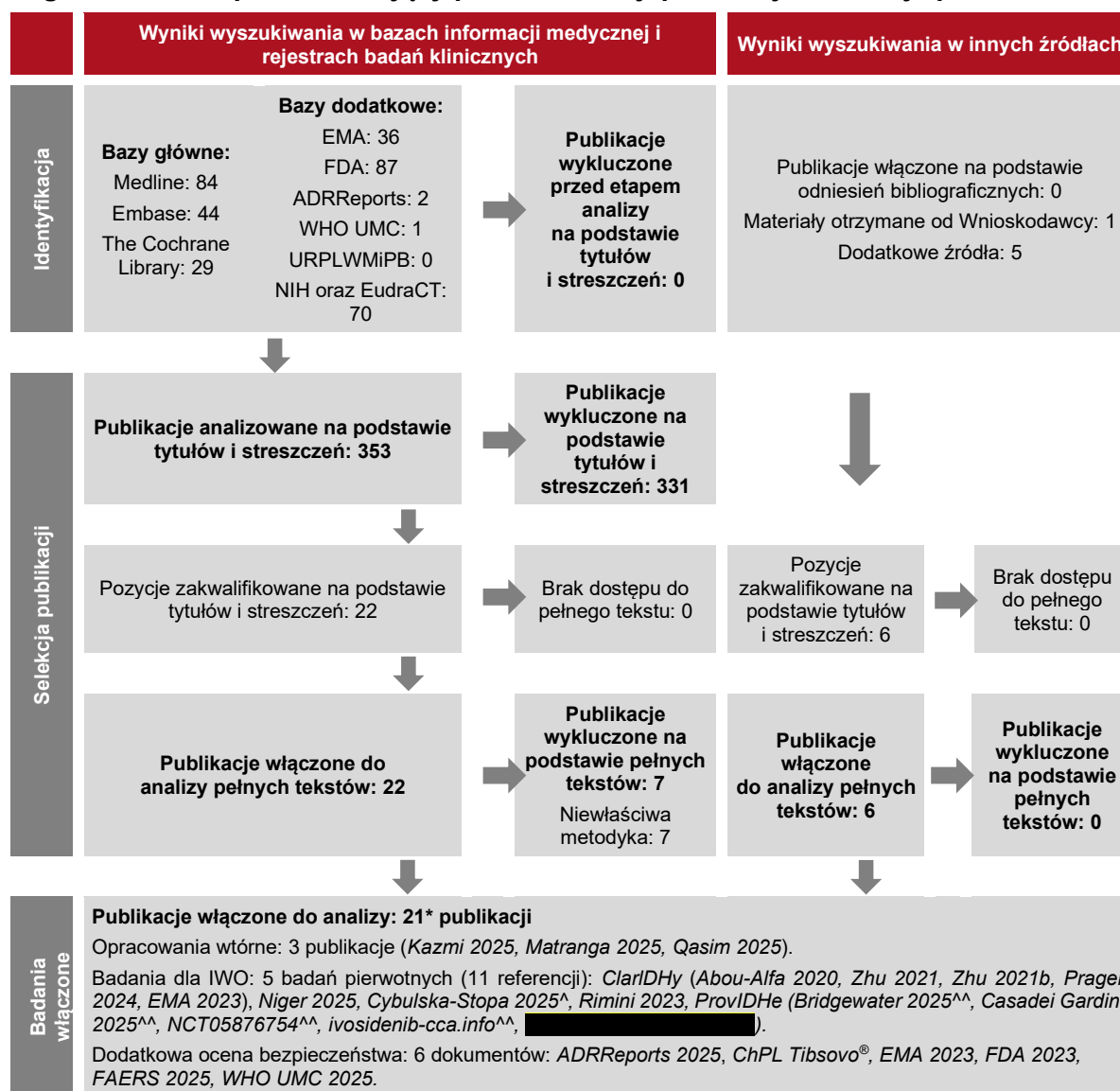
**w selekcji pierwotnej przeprowadzono wyszukiwanie w bazie FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*). Natomiast baza ta została oficjalnie zastąpiona w międzyczasie (11 marca 2026 r.) przez zunifikowany system AEMS (ang. *Adverse Event Monitoring System*)

Data wyszukiwania: 29.07.2026 r.

10.3. PRISMA dla selekcji pierwotnej

Rysunek 27.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – selekcja pierwotna



*raport EMA 2023 został włączony dwukrotnie zarówno jako uzupełnienie wyników badań pierwotnych, jak i do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

[^]publikacja odnaleziono w ramach wyszukiwania ręcznego, niezaindeksowana w bazach głównych

^{^^}referencje włączone dodatkowo, do niezakończonego badania wczesnego dostępu do leku

10.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 53.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Kazmi 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: wysoka jakość	Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library; Baza Medline przez Ovid; Baza Embase przez Ovid; ClinicalTrials.gov; WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Data przeszukania baz: 30.10.2024 r. Nie zastosowano ograniczeń językowych. Przeszukiwano również odniesienia bibliograficzne włączonych badań oraz wcześniejszych przeglądów systematycznych. Przeanalizowano również badania, które cytowały te spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, oraz skorzystano z funkcji <i>related articles</i> w PubMed. Przeszukiwano również raporty z dorocznych konferencji z następujących źródeł	Celem badania była ocena korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania dopasowanych terapii celowanych u osób z zaawansowanymi nowotworami w badaniach RCT (w tym u chorych z nowotworami dróg żółciowych).	Do przeglądu włączono 37 badań, w tym 35 badań do metaanalizy. Do części oceniającej w ramach porównania skuteczność terapii celowanej vs BSC włączono 858 chorych z 4 badań, w tym z badania <i>ClarIDHy</i> (publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i>), w którym stosowano iwosydenib w leczeniu chorych z CCA z mutacją w genie <i>IDH1</i> . <u>Należy zauważyć, że o skuteczności leczenia vs BSC wnioskowano na podstawie metaanaliz obejmujących 4 różne terapie celowane (w tym IWO).</u> Terapie celowane, w tym IWO, prawdopodobnie zmniejszają ryzyko progresji choroby nawet o 63% (HR: 0,37; 95% CI: 0,28; 0,50; 4 badania). Nie uzyskano jednoznacznych dowodów na różnice w ocenie OS* między terapią celowaną a najlepszym leczeniem wspomagającym (HR: 0,88; 95% CI: 0,73; 1,06; 3 badania). Ocena ORR nie wykazała istotnych statystycznie różnic między terapią celowaną a BSC (OR: 13,89; 95% CI: 1,05; 184,38; 2 badania). Badanie <i>ClarIDHy</i> jako jedyne raportowało hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane. Nie stwierdzono różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych hematologicznych pomiędzy grupami, natomiast wykazano wzrost częstości zdarzeń niepożądanych niehematologicznych w przypadku

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		opublikowanych w czasie ostatnich 5 lat: EHA, ASH, ESMO, ASCO oraz BCR.		dopasowanej terapii celowanej (RR: 0,26; 95% CI: 0,13; 0,52). Podsumowując, dopasowana terapia celowana w porównaniu z BSC, czyli brakiem aktywnego leczenia, prawdopodobnie zmniejsza ryzyko progresji choroby (dowody o umiarkowanej pewności). Nie uzyskano jednoznacznych dowodów na różnice w przeżyciu całkowitym między grupami (dowody o niskiej pewności). Nie uzyskano również jednoznacznych dowodów na różnice w odsetku odpowiedzi całkowitej (dowody o niskiej pewności) oraz częstości AE w 3.-4. stopniu nasilenia (dowody o bardzo niskiej pewności) pomiędzy grupami.
Matranga 2025	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase. Przeprowadzono również monitoring cytowań poprzez analizę referencji w wybranych badaniach, śledzenie cytowań oraz odpowiednią ocenę powiązanych artykułów. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w źródłach literatury szarej. Nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka ani lokalizacji geograficznej. Data przeszukania baz: 24.07.2023 r. (Medline); 20.07.2023 r. (Embase); 2023 r. (Cochrane Library)	Celem przeglądu systematycznego jest analiza profilu bezpieczeństwa stosowania pemigatynibu, futybatynibu i iwosydenibu.	Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania, w tym 1 badanie RCT oraz 3 badania obserwacyjne 3 fazy. Badanie RCT dotyczyło stosowania IWO (badanie <i>ClarIDHy</i>). Ocenę IWO przeprowadzono wyłącznie na podstawie badania włączonego do niniejszej analizy, zatem poniżej przedstawiono skrócone wnioski autorów przeglądu. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w 3. stopniu nasilenia było wodobrzusze, które wystąpiło u 9% chorych otrzymujących IWO oraz 7% chorych otrzymujących PLC. Ponadto niedokrwistość w ≥3. stopniu nasilenia występowała częściej w grupie IWO w porównaniu do PLC (7% vs 0% chorych); podwyższone stężenie bilirubiny we krwi u 6% chorych w grupie IWO vs 2% chorych w grupie PLC; hiponatremia u 6% chorych w grupie IWO vs 10% chorych w grupie PLC. Kolejnym zdarzeniem niepożądanym było wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, występująca u 10% chorych leczonych IWO oraz u 3% chorych w grupie PLC.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Łącznie tylko 4% chorych w grupie IWO miało SAE prowadzące do redukcji dawki, podczas gdy 7% chorych musiało całkowicie przerwać leczenie. W grupie PLC przerwanie leczenia (bez redukcji dawki) dotyczyło 8% chorych. Powyższe wyniki świadczą o tym, że profil bezpieczeństwa IWO może być akceptowalny. Wskaźnik przeżycia* po 12 mies. leczenia wynosił 43% w grupie IWO vs 36% w grupie PLC. Statystycznie istotnie wyższa mediana PFS została odnotowana w grupie IWO w porównaniu z PLC (2,7 mies. vs 1,4 mies.; HR: 0,37; 95% CI: 0,25; 0,54; p<0,0001), co odpowiada redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu o 63%. W badaniu <i>ClarIDHy</i> odnotowano niewielki odsetek ORR wynoszący 2%. Mimo że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została podana to korzyść kliniczna z IWO była widoczna dzięki istotnej poprawie PFS oraz zwiększeniu odsetka SDi w porównaniu z PLC.
<i>Qasim 2025</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niska jakość	Baza PubMed; Baza Web of Science; Baza Embase; Baza The Cochrane Library; Baza UoFL Library. Dodatkowo przeszukano stronę internetową ClinicalTrials.gov. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty, rasy, miejsca, płci, narodowości etnicznej lub języka. Data przeszukania baz: 1.06.2024 r.	Celem przeglądu systematycznego jest zebranie danych z badań klinicznych w celu określenia ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IWO w leczeniu nowotworów z mutacją <i>IDH1</i> .	Do przeglądu systematycznego włączono 4 publikacje. Wszystkie uwzględnione badania były badaniami kontrolnymi. Łącznie przeanalizowano dane dotyczące 533 chorych. Włączono 1 badanie, w którym uczestniczyli chorzy na CCA (<i>ClarIDHy</i>). Poniższe wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z obu wskazań rejestracyjnych (CCA oraz AML). Parametr RR dla PFS wyniósł 0,79 (95% CI: 0,71; 0,89; p<0,0001), co wskazuje na istotną statystycznie przewagę PFS w grupie leczonej IWO w porównaniu do grupy PLC. Analiza OS* nie wykazała istotnej statystycznie przewagi stosowania IWO nad grupą kontrolną. Parametr RR wyniósł 0,98 (95% CI: 0,83; 1,15; p=0,78).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Analiza ORR wykazała istotną korzyść stosowania IWO w porównaniu z grupą kontrolną: wartość parametru OR wyniosła 0,45 (95% CI: 0,30; 0,68; p=0,0001). <u>Powyższe wyniki wskazują, że IWO charakteryzuje się wyższą skutecznością niż grupa kontrolna (BSC lub PLC) w zakresie PFS oraz ORR, jednakże nie wpływa istotnie na wydłużenie OS.</u> W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 4 podgrupy TEAE: zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane ogółem, wydłużenie odstępu QT w EKG (jedno z najczęstszych TEAE w badaniach) oraz wydłużenie QT w ≥ 3. stopniu nasilenia. W badaniu wykazano brak istotnych różnic między grupami. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w ocenie AE ogółem, wydłużenia odstępu QT w badaniu EKG oraz wydłużenia QT w ≥ 3. stopniu nasilenia. <u>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAE między obiema grupami, co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania IWO.</u> Powyższe wyniki potwierdzają, że IWO jest odpowiednim leczeniem prowadzącym do stabilizacji choroby, a także właściwym wyborem w ramach terapii uzupełniającej.

Skróty: ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; AML – ostra białaczka szpikowa; ASH – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne; BCR – Brytyjskie Towarzystwo Badań nad Rakiem; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; EHA – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SAE – ciężkie zdarzenia nieporządne

*w opracowaniach wtórnych nie użyto wyników z badania *ClarIDHy* przeprowadzonych metodą korekty pozwalającej uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu (PLC → IWO)

10.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 54.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Kazmi 2025	Matranga 2025	Qasim 2025
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	b/d	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	TAK	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		<i>Kazmi 2025</i>	<i>Matranga 2025</i>	<i>Qasim 2025</i>
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <u>publication bias</u>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową synteza danych)	TAK	n/d	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	Częściowo TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Wysoka jakość	Bardzo niska jakość	Niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

10.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

10.6.1. Badanie *ClarIDHy*

<i>ClarIDHy</i> (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, EMA 2023, Zhu 2021b, Prager 2024 ³¹)
METODYKA
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3 Identyfikator badania: NCT02989857, AG120-C-005; Opis metody randomizacji: chorzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących IWO lub PLC w stosunku 2:1. Randomizację przeprowadzono za pomocą bloków o wielkości równej 6, ze stratyfikacją według liczby wcześniejszych schematów leczenia choroby zaawansowanej (jeden lub dwa). Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi opartego na sieci internetowej, a sekwencję randomizacji wygenerowała niezależna grupa statystyczna; Zaślepienie: podwójne; Opis metody zaślepienia: IWO oraz PLC były pakowane oraz etykietowane w identyczny sposób, aby zapewnić, że personel badania pozostawał zaślepiony co do przydziału do leczenia. Chorzy, badacze i ich zespoły oraz wyznaczeni przedstawiciele sponsora pozostawali zaślepieni względem zastosowanego leczenia aż do momentu progresji choroby ocenionej przez badacza; Opis utraty chorych z badania (Zhu 2021): z badania utracono łącznie 154 (82,4%) z 187 chorych, w tym: - w grupie IWO utracono 102 (81,0%) z 126 chorych: 93 (73,8%) chorych z powodu zgonu, 8 (6,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; - w grupie PLC utracono 52 (85,2%) z 61 chorych: 43 (70,5%) chorych z powodu zgonu oraz 9 (14,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Skala Jadad: 5/5; Ocena RoB2: niskie ryzyko błędów; Wyniki dla populacji ITT: tak: - populacja ITT obejmowała wszystkich losowo przydzielonych chorych, chyba że wskazano inaczej (analiza skuteczności); - populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z przypisaniem do grupy według faktycznie otrzymanego leczenia przed zmianą leczenia (analiza bezpieczeństwa); - populacja PLC→IWO obejmowała chorych z grupy PLC, którzy po progresji choroby otrzymali IWO bez zaślepienia; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: Agios Pharmaceuticals, Inc.; Liczba ośrodków: 49 ośrodków w sześciu krajach (Francja, Włochy, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania, USA); Okres obserwacji: - publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i>: 20.02.2017 r. – 31.01.2019 r. (DCO: 31.01.2019 r.): - mediana OBS dla PFS: 6,9 mies. (IQR: 2,8; 10,9); - mediana czasu leczenia IWO: 2,6 mis. (IQR: 1,4; 6,0) oraz PLC: 1,6 mies. (IQR: 1,1; 2,7);

³¹ Publikacje *Abou-Alfa 2020* oraz *Zhu 2021* to publikacje nadrzędne dla badania *ClarIDHy*, publikacja *EMA 2023* jest uzupełnieniem wyników dla najpóźniejszej DCO: 21.06.2021 r., natomiast publikacje *Zhu 2021b* oraz *Prager 2024* są uzupełnieniem wyników z materiałów konferencyjnych.

ClarIDHy (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, EMA 2023, Zhu 2021b, Prager 2024³¹)

- publikacja *Zhu 2021* oraz materiały konferencyjne *Zhu 2021b* i *Prager 2024*: 20.02.2017 r. – 31.05.2020 r. (DCO: 31.05.2020 r.):
 - mediana czasu leczenia IWO: 2,8 mies. (zakres: 0,1; 34,4) oraz PLC: 1,6 mies. (zakres: 0,0; 6,9);
- raport *EMA 2023*: DCO: 21.06.2021 r.;

Analiza statystyczna: aby udowodnić przewagę leczenia w PFS, potrzebnych było 131 zdarzeń, co zapewniło 96% mocy statystycznej przy jednostronnym poziomie istotności 0,025. Wszystkie punkty czasowe analizowano metodą Kaplan-Meier. Dane dotyczące bezpieczeństwa, odpowiedzi na leczenie, jakości życia oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki podsumowano statystykami opisowymi. Wszystkie podawane wartości p były jednostronne, chyba że zaznaczono inaczej.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.7.2.

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA³²

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- potwierdzony histopatologicznie zaawansowany rak dróg żółciowych z mutacją *IDH1*;
- maksymalnie dwie linie leczenia choroby zaawansowanej (nieoperacyjnej lub przerzutowej) w wywiadzie, z czego jedna oparta na GEM lub 5-FLU, przy braku wcześniejszej terapii inhibitorami IDH;
- progresja choroby była oceniana przez lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej oraz raportu obrazowego;
- przewidywany czas przeżycia – co najmniej 3 miesiące;
- wynik w skali ECOG 0 lub 1;
- obecność mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1;
- utrzymanie parametrów hematologicznych oraz funkcji wątroby i nerek w granicach normy lub na poziomie akceptowalnym zgodnie z protokołem badania;
- mutacja w genie *IDH1* potwierdzona za pomocą sekwencjonowania nowej generacji na utrwalonej formalinie i zatopionej w parafinie tkance guza (pochodzącej najlepiej z próbki pobranej w czasie ostatnich 3 lat lub ze świeżej biopsji guza) przy użyciu testu *Oncomine Focus Assay* (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) w laboratorium posiadającym certyfikację *Clinical Laboratory Improvement Amendments*;
- chorzy, którzy wcześniej stosowali leczenie miejscowe (w tym, ale nie wyłącznie, embolizację, chemoembolizację, ablację prądem o częstotliwości radiowej lub radioterapię), mogli zostać zakwalifikowani pod warunkiem, że mierzalna choroba znajdowała się poza polem leczenia lub w jego obrębie, ale wykazywała co najmniej 20% wzrost rozmiaru guza od czasu oceny po leczeniu.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie przeciwnowotworowej terapii układowej lub badanego leku w okresie krótszym niż 2 tyg. przed dniem 1. badania (w przypadku wcześniejszej immunoterapii okres karencji wynosił 4 tyg.);
- radioterapia przerzutowych ognisk choroby w okresie krótszym niż 2 tyg. przed pierwszym podaniem badanego leku;
- napromieniowanie wątroby, chemoembolizacja lub ablacja prądem o częstotliwości radiowej w okresie krótszym niż 4 tyg. przed pierwszym podaniem badanego leku;
- występowanie chorób współistniejących, tj. aktywna choroba serca w czasie 6 mies. przed rozpoczęciem badanego leku, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub udar;
- aktywne zakażenie WZW B lub WZW C;
- rozpoznane objawowe przerzuty do mózgu wymagające leczenia sterydami;
- ciąża lub karmienie piersią;
- dodatni wynik przeciwciał anty-HIV lub choroba związana z AIDS.

³² Kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono na podstawie publikacji *Abou-Alfa 2020* i uzupełniono o kluczowe informacje zawarte w suplemencie do tej publikacji

ClarIDHy (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, EMA 2023, Zhu 2021b, Prager 2024³¹)			
Dane demograficzne (Zhu 2021)			
Parametr		IWO	PLC
Liczba chorych		126	61
Mężczyźni, n (%)		44 (34,9)	24 (39,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		61 (33; 80)	63 (40; 83)
Rasa, n (%)	Rdzeni amerykańscy lub mieszkańcy Alaski	1 (0,8)	0 (0,0)
	Azjatycka	15 (11,9)	8 (13,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	1 (0,8)	1 (1,6)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1 (0,8)	0 (0,0)
	Biała	71 (56,3)	35 (57,4)
	Inna	1 (0,8)	0 (0,0)
	Nie podano	1 (0,8)	0 (0,0)
	Brak danych	35 (27,8)	17 (27,9)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	7 (5,6)	2 (3,3)
	Inne niż hiszpańskie lub latynoskie	84 (66,7)	40 (65,6)
	Nie podano	0 (0,0)	2 (3,3)
	Brak danych	35 (27,8)	17 (27,9)
Liczby wcześniejszych terapii, n (%)	1	66 (52,4)	33 (54,1)
	2	60 (47,6)	28 (45,9)
Mutacja w genie <i>IDH1</i>, n (%)	R132C	86 (68,3)	45 (73,8)
	R132L	21 (16,7)	7 (11,5)
	R132G	17 (13,5)	6 (9,8)
	R132S	2 (1,6)	1 (1,6)
	R132H	0 (0,0)	2 (3,3)
Wynik w skali ECOG na początku badania, n (%)	0	50 (39,7)	19 (31,1)
	1	75 (59,5)	41 (67,2)
	2	0 (0,0)	1 (1,6)
	3	1 (0,8)	0 (0,0)
Umiejscowienie CCA w momencie rozpoznania, n (%)	iCCA	113 (89,7)	58 (95,1)
	eCCA lub pCCA	5 (4,0)	1 (1,6)
	Brak danych	8 (6,3)	2 (3,3)
Stopień zaawansowania choroby w momencie kwalifikacji do badania, n (%)	Miejscowa lub regionalna	9 (7,1)	5 (8,2)
	Przerzutowa	117 (92,9)	56 (91,8)
	Wodobrzusze	34 (27,0)	13 (21,3)

ClarIDHy (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, EMA 2023, Zhu 2021b, Prager 2024³¹)			
Obecność w momencie kwalifikacji do badania, n (%)	Stent żółciowy	13 (10,3)	7 (11,5)
Stężenie CA 19-9 w momencie rozpoczęcia badania ³³ , mediana (zakres) [j./ml]		41,5 (0; 61 200)/ N=123	39 (0,1; 11 529)/ N=59
Marskość wątroby w momencie kwalifikacji do badania, n (%) [Abou-Alfa 2020]	WZW B	1 (0,8)/ N=124	0 (0,0)
	WZW C	0 (0,0)/ N=124	1 (1,6)
	Alkoholowa	1 (0,8)/ N=124	0 (0,0)
	Inna	4 (3,2)/ N=124	2 (3,3)
	Brak	118 (95,2)/ N=124	58 (95,1)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: IWO 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (± 2 dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1. Interwencja kontrolna: PLC 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (± 2 dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1. Wizyty kontrolne odbywały się co dwa tygodnie w cyklach 1-3 (1. i 15. dzień cyklu) oraz w dniu 1. kolejnych cykli. Leczenie miało być kontynuowane do momentu progresji choroby w ocenie badacza, wystąpienia innej niedopuszczalnej toksyczności, potwierdzonej ciąży, zgonu, wycofania zgody, utraty kontaktu z chorym lub odśledzenia bądź zakończenia badania. W badaniu dopuszczano modyfikację dawki IWO lub PLC z 500 mg do 250 mg w celu kontroli zdarzeń niepożądanych. W przypadku wystąpienia więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego wymagającego modyfikacji dawki, po ustąpieniu wszystkich zdarzeń niepożądanych do wartości początkowych lub do nasilenia w stopniu 1., dawkę IWO lub PLC utrzymywano na poziomie 250 mg. Ponowne zwiększenie dawki było dozwolone za zgodą monitora medycznego wyznaczonego przez sponsora badania. Chorzy z grupy PLC mogli przejść do grupy stosującej IWO w sposób niezaślepiony po progresji choroby potwierdzonej radiologicznie zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1. w ocenie badacza.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • farmakokinetyka; • farmakodynamika; • profil genetyczny chorych; • dane dla jednostkowych przypadków chorych uczestniczących w badaniu; • dodatkowe dane ciągłe dotyczące jakości życia analizowane w podgrupach.			
Skróty: AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności; CA – antygen węglowodanowy; eCCA – zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; iCCA – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; p.o. – doustnie; pCCA – rak dróg żółciowych przywlekowych; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C			

³³ Chorzy włączeni do analizy bezpieczeństwa, przed zmianą leczenia w grupie PLC→IWO.

10.6.2. Badanie Niger 2025

Niger 2025	
METODYKA	
Badanie obserwacyjne z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z historyczną grupą kontrolną Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych IWO od maja 2021 r. do września 2024 r. Dane kliniczne, patomorfologiczne i molekularne były zbierane prospektywnie w poszczególnych ośrodkach, scalane we wspólnej bazie, a następnie analizowane retrospektywnie. Wszyscy chorzy byli obserwowani do momentu zgonu, utraty kontaktu lub do daty zamknięcia bazy danych 01.11.2024 r. W celu porównania skuteczności IWO ze standardową chemioterapią 2. linii leczenia (FOLFOX lub CAPOX) włączono kohortę historyczną składającą się ze 125 chorych, z czego 41 chorych otrzymywało FOLFOX/CAPOX w 2. linii leczenia w okresie od stycznia 2013 r. do marca 2021 r. i porównano ją z 20 chorymi z kohorty badanej, którzy stosowali IWO w 2. linii leczenia; Skala NOS: Dobór próby: ***/**** (brak oceny punktu końcowego na początku badania); Porównywalność: **/**; Punkt końcowy: ***/****; Wynik NOS ogółem 8/9 Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Sponsor: brak; Liczba ośrodków: - grupa badana: 11 ośrodków (Włochy, Hiszpania, Niemcy); - historyczna grupa kontrolna: 7 ośrodków (6 we Włoszech i 1 w Hiszpani); Okres obserwacji: mediana (95% CI): 11,9 (1,09; 23,2) mies., DCO: 01.11.2024 r.; Analiza statystyczna: szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.7.3. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> dla porównania IWO vs FOLFOX/CAPOX.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia do grupy IWO: - chorzy leczeni IWO od maja 2021 r. do września 2024 r.; - leczenie z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją <i>IDH1</i>. Kryteria włączenia do historycznej grupy kontrolnej FOLFOX/CAPOX: - chorzy leczeni FOLFOX/CAPOX w 2. linii leczenia między styczniem 2013 r. a marcem 2021 r.; - nowotwór możliwy do resekcji, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, histologicznie potwierdzony CCA z mutacją <i>IDH1</i>; - mutacja CCA wykryta przy użyciu NGS. Kryteria wykluczenia do kohorty IWO: - b/d. Kryteria wykluczenia do kohorty FOLFOX/CAPOX: - stosowanie w 2. linii leczenia innej terapii niż FOLFOX/CAPOX.	
Dane demograficzne	
Parametr	IWO
Liczba chorych	46
Mężczyźni, n (%)	17 (37,0)
Wiek, n (%)	Mediana (zakres)
	59 (32; 76)
	≤70 lat
	33 (71,7)

Niger 2025		
	>70 lat	13 (28,3)
Podtyp histologiczny, n (%)	CCA małych przewodów żółciowych	46 (100,0)
	CCA dużych przewodów żółciowych	0 (0,0)
Lokalizacja CCA, n (%)	iCCA	45 (97,8)
	eCCA	1 (2,2)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	Tak	21 (45,7)
	Nie	25 (54,3)
Leczenie w 1. linii, n (%)	CIS + GEM	33 (71,7)
	CIS + GEM + DUR	8 (17,4)
	Inne [^]	5 (10,9)
PFS w 1. linii leczenia, n (%)	<7 mies.	24 (52,2)
	≥7 mies.	22 (47,8)
Odpowiedź na 1. linię leczenia, n (%)	ORR	31 (67,4)
	PD	15 (32,5)
Stosowanie IWO, n (%)	W 2. linii leczenia	20 (43,5)
	W 3. linii leczenia	16 (34,8)
	W 4. linii leczenia	7 (15,2)
	W >4. linii leczenia	3 (6,5)
Wynik w skali ECOG na początku badania, n (%)	0	22 (47,8)
	≥1	24 (52,2) [@]
Obecność markerów CA 19-9, n (%)	W normie	15 (51,7)/ N=29 ^{^^}
	Powyżej normy	14 (48,3)/ N=29 ^{^^}
Stosunek neutrofilii do limfocytów, n (%)	<3	14 (37,8)/ N=37 ^{^^}
	≥3	23 (62,2)/ N=37 ^{^^}
Stężenie albumin, n (%)	W normie	26 (81,2)/ N=32 ^{^^}
	Poza normą	6 (18,8)/ N=32 ^{^^}
Stężenie AST, n (%)	W normie	19 (48,7)/ N=39 ^{^^}
	Poza normą	20 (51,3)/ N=39 ^{^^}
Stężenie ALT, n (%)	W normie	29 (74,4)/ N=39 ^{^^}
	Poza normą	10 (25,6)/ N=39 ^{^^}

Niger 2025					
Dane demograficzne IWO vs historyczna grupa kontrolna					
Parametr		Przed dopasowanie IPTW		Po dopasowaniu IPTW	
		IWO	FOLFOX/CAPOX	IWO	FOLFOX/CAPOX
Liczba chorych		20	41	20	41
Mężczyźni, n (%)		6 (30,0)	14 (34,1)	6 (30,0)	13 (31,7)
Wiek, n (%)	≤70 r.ż.	15 (75,0)	29 (70,7)	16 (80,0) ^{\$}	28 (68,3)
	>70 r.ż.	5 (25,0)	12 (29,3)	4 (20,0) ^{\$\$}	13 (31,7)
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	Tak	9 (45,0)	14 (34,1)	9 (45,0)	18 (43,9)
	Nie	11 (55,0)	27 (65,9)	11 (55,0)	23 (56,1)
PFS w 1. linii leczenia, n (%)	<7 mies.	11 (55,0)	20 (48,8)	10 (50,0)	22 (53,7) [#]
	≥7 mies.	9 (45,0)	21 (51,2)	10 (50,0)	19 (46,3) ^{##}
Odpowiedź na 1. linię leczenia, n (%)	ORR	15 (75,0)	28 (68,3)	16 (80,0) ^{\$}	29 (70,7)
	PD	5 (25,0)	13 (31,7)	4 (20,0) ^{\$\$}	12 (29,3)
Wynik w skali ECOG na początku badania, n (%)	0	11 (55,0)	20 (48,8)	9 (45,0)	21 (51,2)
	≥1	9 (45,0) [@]	21 (51,2) ^{@@}	11 (55,0) [@]	20 (48,8) ^{@@}
Obecność markerów CA 19-9, n (%)	W normie	12 (60,0)	23 (56,1)	11 (55,0)	20 (48,8)
	Powyżej normy	8 (40,0)	18 (43,9)	9 (45,0)	21 (51,2)
Stosunek neutrofilii do limfocytów, n (%)	<3	7 (35,0)	14 (34,1)	8 (40,0)	14 (34,1)
	>3	13 (65,0)	27 (65,9)	12 (60,0)	27 (65,9)
Stężenie albumin, n (%)	W normie	16 (80,0)	29 (70,7)	14 (70,0)	28 (68,3)
	Poza normą	4 (20,0)	12 (29,3)	6 (30,0)	13 (31,7)
Stężenie AST, n (%)	W normie	9 (45,0)	22 (53,7)	10 (50,0)	21 (51,2)
	Poza normą	11 (55,0)	19 (46,3)	10 (50,0)	20 (48,8)
Stężenie ALT, n (%)	W normie	15 (75,0)	26 (63,4)	15 (75,0)	28 (68,3)
	Poza normą	5 (25,0)	15 (36,6)	5 (25,0)	13 (31,7)
INTERWENCJA					
Interwencja badana: IWO w dawce 500 mg/dzień w nieprzerwanych 28-dniowych cyklach. Sekwencjonowanie NGS guzów przeprowadzono przy użyciu paneli Oncomine Comprehensive Assay Plus lub FoundationOne CDx zgodnie z rutynową praktyką kliniczną w danym ośrodku. Po upływie ≥1 roku 15,2% chorych nadal stosowało IWO. Interwencja kontrolna (historyczna grupa kontrolna): FOLFOX/CAPOX³⁴ w standardowych dawkach. Leczenie wspomagające: b/d.					

<i>Niger 2025</i>
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • punkty końcowe dotyczące analizy molekularnej; • dane jednostkowe z rysunku 2 w publikacji.

Skróty: IRY – irynotekan; PAK – paklitaksel

^w tym monoterapię GEM, GEM + OXA + PAK oraz schemat dwulekowy: 5-FLU + IRY

^^odsetki w przeliczeniu na liczbę chorych z dostępnymi pomiarami

@nie podano szczegółowych informacji jaki odsetek chorych w badaniu *Niger 2025* miał wynik ECOG wynoszący 1, a ile chorych charakteryzowało się gorszym stanem sprawności. Autorzy badania wskazują jednak, iż stan sprawności chorych był bardzo dobry, głównie z uwagi na wysoki odsetek chorych z ECOG=0

@@w publikacji *Rimini 2022*, zawierającej opis populacji, z której dobrano historyczną grupę kontrolną do porównania z IWO podano, iż chorzy z ECOG 0-1 stanowili ok. 75% chorych ogółem, a dla ok. 19% chorych brak było danych

\$w publikacji podano odsetek 53,6%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

##w publikacji podano odsetek 46,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$w publikacji podano odsetek 70,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\$\$w publikacji podano odsetek 30,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

10.6.3. Badanie *Cybulska-Stopa 2025*

<i>Cybulska-Stopa 2025</i>		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, leczenie w ramach RDTL Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych spełniających kryteria włączenia, którzy rozpoczęli leczenie IWO w okresie od 1.08.2023 r. do 31.07.2024 r. w ramach RDTL; Skala IHE: 14,5/18 (badanie retrospektywne; brak kryteriów wykluczenia; brak opisu leczenia wspomagającego, brak informacji na temat utraty chorych z badania); Opis utraty chorych z badania: brak danych; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: brak; Liczba ośrodków: 10 ośrodków onkologicznych w Polsce; Okres obserwacji: mediana (zakres) czasu leczenia: 2,6 mies. (1,0; 13,9); DCO: 30.11.2024 r.; Analiza statystyczna: szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.7.3. Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - nieoperacyjny lub przerzutowy CCA z mutacją <i>IDH1</i>; - rozpoczęcie leczenia IWO pomiędzy 1.08.2023 r. a 31.07.2024 r.; - leczenie w ramach RDTL w Polsce. Kryteria wykluczenia: - b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr		IWO
Liczba chorych		13
Mężczyźni, n (%)		4* (30,8)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mediana (zakres)	68 (40; 78)
	≥65 lat	7 (53,8)
	≥75 lat	2 (15,4)
Lokalizacja choroby, n (%)	iCCA	12 (92,3)
	Inna	1 (7,7)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Miejscowo zaawansowana	1 (7,7)
	Przerzutowa	12 (92,3)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0	0 (0,0)
	1	12 (92,3)
	>1	1 (7,7)
Stężenie antygenu karcynoembrionalnego, n (%)	W normie	1 (7,7)
	Powyżej normy	12 (92,3)
	Powyżej 10 x norma	3 (23,1)

Cybulska-Stopa 2025		
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	1	2 (15,4)
	2	10 (76,9)
	3	1 (7,7)
Leczenie w 1. linii, n (%)	CIS + GEM	9 (69,2)
	CIS + GEM + DUR	4 (30,8)
Leczenie w 2. linii, n (%)**	FOLFOX	7 (63,6)/ N=11
	XELOX	1 (9,1)/ N=11
	FOLFIRI	2 (18,2)/ N=11
	KAP	1 (9,1)/ N=11
Leczenie w 3. linii, n (%)**	5-FLU + LEU	1 (100,0)/ N=1
5 (INTERWENCJA)		
Interwencja badana: IWO 500 mg (2 tabl. po 250 mg każda) doustnie raz na dobę. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, zgonu lub wycofania zgody na leczenie. W momencie odcięcia danych (30.11.2024 r.) 4 (30,8%) chorych stosowało IWO. Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • wyniki dla linii leczenia, w których nie stosowano IWO; • ocena czasu trwania terapii.		

Skróty: FOLFIRI – schemat chemioterapii: leukaweryna z 5-fluorouracylem oraz irynotekanem; KAP – kapecytabina

*w publikacji podano odsetek 31% dla 5 z 13 chorych, przyczyna rozbieżności nie jest znana. Autorzy wskazali, że w badaniu uczestniczyło 5 mężczyzn oraz 9 kobiet, co łącznie daje 14 chorych, podczas gdy do analizy włączono 13 chorych. Dodatkowo odsetek dla kobiet został obliczony w odniesieniu do 13 chorych (69% kobiet). Możliwym powodem tej rozbieżności jest błąd w przedstawieniu liczby mężczyzn – podany odsetek odpowiada 4 z 13 chorych (31% mężczyzn). W związku z wysokim prawdopodobieństwem, dane skorygowano na 4 mężczyzn, zgodnie z raportowanym odsetkiem

**w przeliczeniu na chorych otrzymujących IWO odpowiednio w 3. oraz w 4. linii leczenia

10.6.4. Badanie *Rimini* 2023

<i>Rimini</i> 2023		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie, wieloośrodkowe Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych IWO z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją <i>IDH1</i> od maja 2021 r. do kwietnia 2022 r. Dane kliniczne, patologiczne oraz molekularne były zbierane prospektywnie, a następnie łączone we wspólnym zestawie danych i analizowane retrospektywnie. Chorzy stosowali IWO w ramach programu leczenia chorych (<i>named pateint use program</i>); Skala IHE: 15,5/18 (brak kryteriów wykluczenia; brak opisu leczenia wspomagającego; brak informacji nt. utraty chorych z badania); Opis utraty chorych z badania: brak danych; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: brak; Liczba ośrodków: 6 ośrodków we Włoszech; Okres obserwacji: mediana (95% CI): 13,7 mies. (7,3; 16,5); Analiza statystyczna: szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.7.3. Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • stosowanie IWO w ramach programu leczenia chorych między 26.05.2021 r. a 24.11.2022 r.; • rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją <i>IDH1</i>. Kryteria wykluczenia: • b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr	IWO	
Liczba chorych	11	
Mężczyźni, n (%)	4 (36,4)*	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	57 (38; 76)	
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Miejscowo zaawansowana	5 (45,5)
	Przerzutowa	6 (54,5)
Resekcja guza pierwotnego w momencie rozpoznania, n (%)	Tak	5 (45,5)
	Nie	3 (27,3)
	Nie dotyczy	3 (27,3)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0	7 (63,6)
	1	1 (9,1)
	Brak danych	3 (27,3)
Leczenie w 1. linii, n (%)	CIS + GEM	8 (72,7)
	Inne**	3 (27,3)
Wcześniejsza linia leczenia, n (%)	1.	2 (18,2)
	2.	7 (63,6)

Rimini 2023		
	3.	2 (18,2)
Stężenie CA 19-9 w momencie rozpoczęcia badania, średnia (zakres)		47,9 (12; 123)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: IWO 500 mg/dzień w ciągłych 28-dniowych cyklach w ramach programu leczenia chorego (<i>named patient use program</i>). W momencie odcięcia danych, odsetek chorych, którzy nadal stosowali IWO wynosił 27,3%. Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • punkty końcowe dotyczące analizy molekularnej; • wyniki dla linii leczenia, w których nie stosowano IWO.		

*w publikacji podano odsetek 46%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w tym: monoterapię GEM, GEM + OXA + PAK, 5-FLU + IRY

10.6.5. Badanie *ProviDHe*

ProviDHe (Bridgewater 2025, Casadei Gardini 2025, NCT05876754, ivosidenib-cca.info, ██████████)

METODYKA

Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy 3b, prowadzone w ramach programu wczesnego dostępu, wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezakończone (w trakcie rekrutacji chorych)*

Identyfikator badania: NCT05876754;

Przydział chorych do grup: do badania są włączani dorośli chorzy leczeni IWO z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją *IDH1*;

Skala IHE: odstąpiono od oceny jakości badania z uwagi na fakt, że badanie nie jest zakończone;

Opis utraty chorych z badania: niemożliwe do oceny (badanie niezakończone);

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Servier;

Liczba ośrodków: ██████████ w 15 krajach (Austria, Niemcy, Holandia, Szwecja, Wielka Brytania, Australia, Belgia, Francja, Włochy, Hiszpania, Armenia, Irlandia, Rumunia, Korea Południowa, Kanada);

Okres obserwacji: data odcięcia danych: 17.01.2025 r. (mediana czasu leczenia wyniosła 2,8 miesiąca);

Analiza statystyczna: szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.7.3.

Podejście do testowania hipotezy: n/d (badanie jednoramienne).

POPULACJA

Kryteria włączenia*:

- dorośli chorzy;
- rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją *IDH1* (*IDH1 R132C, R132L, R132G, R132H, R132S*);
- otrzymanie co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego;
- stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia*:

- wcześniejsze leczenie inhibitorem *IDH1*;
- przeszczepienie narządu lub szpiku w wywiadzie;
- stosowanie układowej terapii przeciwnowotworowej lub radioterapii w okresie <2 tygodni przed dniem 1. cyklu 1.;
- zastosowanie radioterapii w obrębie wątroby, chemoembolizacji lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej w okresie <4 tygodni przed dniem 1. cyklu 1.;
- obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego wymagających leczenia GKS;
- przebycie poważnego zabiegu chirurgicznego w okresie <4 tygodni przed dniem 1. cyklu 1.;
- aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV, dodatni wynik przeciwciał przeciwko wirusowi HIV lub choroba związana z AIDS;
- ciąża lub karmienie piersią.

Dane demograficzne

Parametr		IWO
Liczba chorych		262
Mężczyźni, n (%)		113 (43,1)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		62,0 (31,0; 90,0)
Wiek, n (%)	30-50 lat	██████████
	50-65 lat	
	65-75 lat	
	>75 lat	

ProviDHe (Bridgewater 2025, Casadei Gardini 2025, NCT05876754, ivosidenib-cca.info, [REDACTED])		
Stan sprawności według ECOG	0	125 (47,7)
	1	136 (51,9)
	Brak danych	1 (0,4)
Lokalizacja CCA, n (%)	iCCA	235 (89,7)
	pCCA	7 (2,7)
	eCCA	4 (1,5)
	Brak danych	16 (6,1)
Obecność przerzutów do wątroby, n (%)		192 (77,1) / N=249
Stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, n (%)	Zaawansowana/przerzutowa	196 (74,8)
	Lokoregionalna	64 (24,4)
	Brak danych	2 (0,8)
Liczba wcześniejszych linii leczenia**, n (%)	0	28 (10,7)
	1	103 (39,3)
	2	71 (27,1)
	>2	60 (22,9)
Liczba wcześniejszych linii leczenia**, mediana (zakres)		2 (1; 6) / N=234
Wcześniejsze schematy leczenia, n (%)***	GEM	22 (8,4)
	FOLFIRI	27 (10,3)
	FOLFOX	46 (17,6)
	CIS + GEM + immunoterapia	110 (42,0)
	CIS + GEM	105 (40,1)
	Inne	49 (18,7)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: IWO w dawce 500 mg (2 tabl. po 250 mg każda) doustnie raz na dobę w ciągłych 28-dniowych cyklach*, stosowany do momentu utraty korzyści klinicznej, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub uzyskania dostępu do leku na receptę. Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • n/d.		

*na podstawie danych przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov

**U części chorych zastosowano więcej niż jeden schemat leczenia. Do pozostałych schematów terapeutycznych należała monoterapia 5-fluorouracyłem, kapecytabiną z oksaliplatyną, monoterapia kapecytabiną, gemcytabiną z oksaliplatyną, monoterapia immunoterapią oraz inne schematy.

***liczbę chorych (n) przeliczono na podstawie podanych informacji, tj. odsetka chorych (%) na całkowitą liczbę chorych (N=262)

10.6.6. Badanie Dreikhausen 2026

Dreikhausen 2026
METODYKA
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej Przydział chorych do grupy: <u>grupa niemiecka</u>: do badania włączono chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych iwosydenibem w okresie od stycznia 2020 r. do grudnia 2024 r. w szpitalach uniwersyteckich w Niemczech (w Heidelbergu, Mannheim, Ratyzbonie i Kilonii); <u>grupa TriNetX</u>: dodatkowo pozyskano dane z bazy TriNetX – globalnej internetowej platformy badawczej, agregującej zanonimizowane dane kliniczne z rzeczywistej praktyki klinicznej. Zapytanie o dane na platformie TriNetX wykonano 7 października 2025 r. Istotne dane zostały dostarczone przez 40 uczestniczących organizacji opieki zdrowotnej. Analizy przeprowadzono na chorych z rozpoznaniem postawionym między 1 stycznia 2014 r. a 31 grudnia 2024 r., którzy otrzymali co najmniej jedną receptę na iwosydenib po rozpoznaniu; Skala IHE: <u>grupa niemiecka</u>: 13,5/17* (badanie retrospektywne; chorzy włączani na różnych etapach choroby; brak jasnego opisu interwencji; niepełny opis dodatkowych interwencji); <u>grupa TriNetX</u>: 12,5/17* (badanie retrospektywne; chorzy włączani na różnych etapach choroby; brak jasnego opisu interwencji i dodatkowych interwencji; niepełna charakterystyka chorych); Opis utraty chorych z badania: b/d, wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich włączonych chorych; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: środki publiczne; Liczba ośrodków: <u>grupa niemiecka</u>: 4 (Niemcy); <u>grupa TriNetX</u>: 40 (Stany Zjednoczone). Okres obserwacji: <u>grupa niemiecka</u>: mediana (IQR) czasu obserwacji: 34,3 mies. (20,7); DCO: 25.11.2025 r.; <u>grupa TriNetX</u>: mediana (IQR) czasu obserwacji: 12,2 mies. (19,4); DCO: 07.10.2025 r. (data wyszukiwania danych w bazie); Analiza statystyczna: szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.7.3 Podejście do testowania hipotezy: n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia – grupa niemiecka: - leczenie IWO; - nieoperacyjny lub przerzutowy CCA; - mutacja <i>IDH1</i> potwierdzona sekwencjonowaniem nowej generacji; Kryteria wykluczenia – grupa niemiecka: - b/d; Kryteria włączenia – grupa TriNetX: - rozpoznanie CCA postawione między 1 stycznia 2014 r. a 31 grudnia 2024 r.; - otrzymanie co najmniej jednej recepty na IWO po rozpoznaniu; - co najmniej jedna udokumentowana wizyta kontrolna (rok lub później po rozpoczęciu leczenia IWO) lub zgon w czasie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia IWO; Kryteria wykluczenia – grupa TriNetX: rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej i/lub zespołu mielodysplastycznego.

Dreikhausen 2026			
Dane demograficzne			
Parametr		IWO – grupa niemiecka	IWO – grupa TriNetX
Liczba chorych		14	228
Wiek, średnia (zakres) [lata]		61 (43; 82)	64,4 (29; 90)
Mężczyźni, n (%)		7 (50,0)	76 (33,3)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0-1	12 (85,7)	b/d
	2-3	2 (14,3)	
Typ nowotworu, n (%)	iCCA	13 (92,9)	144 (63,2)
	eCCA	0 (0,0)	29 (12,7)
	Rak pęcherzyka żółciowego	1 (7,1)	12 (5,3)
	Gruczolakorak brodawk Vatera	0 (0,0)	10 (4,4)
	b/d	0 (0,0)	33 (14,5)
Choroba przerzutowa, n (%)		14 (100,0)	b/d
Wcześniejsza resekcja w celu wyleczenia, n (%)	Tak	9 (64,3)	b/d
	Nie	5 (35,7)	
Liczba wcześniejszych linii leczenia (chemioterapia), n (%)	1	10 (71,4)	b/d
	2	1 (7,1)	
	3	3 (21,4)	
Leczenie w 1. linii, n (%)	Gemcytabina + cisplatyna + durwalumab	6 (42,9)	b/d
	Gemcytabina + cisplatyna	6 (42,9)	
	Gemcytabina + cisplatyna + pembrolizumab	1 (7,1)	
	FOLFIRI	1 (7,1)	
Wcześniejsze leczenie (nieznana linia), n (%)**	Gemcytabina	n/d	147 (64,5)
	Cisplatyna		141 (61,8)
	Durwalumab		18 (7,9)
	Oksaliplatyna		31 (13,6)
	Paklitaksel		23 (10,1)
	Irynotekan		11 (4,8)
	Kapecytabina		37 (16,2)
	5-fluorouracyl		34 (14,9)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: IWO p.o.; brak danych o dawce. Średni czas trwania leczenia wyniósł 12,4 mies.^			
Leczenie wspomagające w grupie niemieckiej: w przypadku progresji choroby podczas leczenia IWO chorzy otrzymywali następujące schematy leczenia: FOLFIRI (n=5), FOLFOX (n=2), gemitabina+cisplatyna (n=2), lenwatynib+pembrolizumab (n=1), gemcytabina+nab-paklitaksel (n=1).			

<i>Dreikhausen 2026</i>
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • punkty końcowe dotyczące analizy molekularnej.

10.7. Ocena jakości informacji (RoB 2.0)

Tabela 55.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	ClarIDHy
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	Tak
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	Tak
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	Nie
Ocena RoB		Niskie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	Nie
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	Nie
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Tak
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d
Ocena RoB		Niskie
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	Tak
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d)	ClarIDHy
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d
Ocena RoB		Niskie
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	Nie
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	Nie
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź Nie lub Prawdopodobnie nie lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	Nie
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź Tak lub Prawdopodobnie tak lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d
Ocena RoB		Niskie
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	Tak
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	Nie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	Nie
Ocena RoB		Niskie
Ogólna ocena RoB		Niskie

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Kryteria do ogólnej oceny RoB:

Niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach

Umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen

Wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

10.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 56.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 57.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie ma zastosowania
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 58.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 59.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzono odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 60.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	chorzy ze szpitala		
	brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	brak opisu		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Pytanie	Odpowiedź	Suma
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	tak	*
	nie	
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*
	opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
	różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia	

Tabela 61.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	z innego środowiska (z innej populacji)	
	nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	ustrukturyzowany wywiad	*
	raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	tak	*
	nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	łączenie zapisów	*	
	raportowane przez chorego		
	nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	< ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	nie określono		

Tabela 62.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?			
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?			
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?			
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?			
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?			
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?			
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?			
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?			
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?			
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?			
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?			
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?			
Ocena RoB				

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?			
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?			
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?			
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?			
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	<i>Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
4.5	<i>Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?			
Ocena RoB				
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?			
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?			
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?			
Ocena RoB				

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, PT (prawdopodobnie tak), NIE, PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3
Ogólna ocena RoB				

Źródło: Stern 2019

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).

Tabela 63.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

10.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 64.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 65.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 66.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	TAK, Rozdział: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK, Rozdział: 3.5.1, 10.4 i 10.5
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK, Rozdział: 4.2 i 4.5
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK, Rozdział: 3.5.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK, Rozdział: 10.5 i 10.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK, Rozdział: 3.4.3 i 13.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK, Rozdział: 3.5.2 i 10.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK, Rozdział: 10.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK, Rozdział: 10.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK, Rozdział: 10.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK, Rozdział: 10.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK, Rozdział: 10.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK, Rozdział: 10.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK, Rozdział: 10.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK, Rozdział: 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 i 4.7
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK, Rozdział: 5 i 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie skuteczności IWO vs grupa kontrolna: FOLFOX (<i>Niger 2025</i>) oraz vs PLC (<i>ClarIDHy</i>)	15
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla IWO	24
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	34
Tabela 4. Ocena zgodności populacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną	40
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	45
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	51
Tabela 7. Opis analizy statystycznej w badaniu <i>ClarIDHy</i>	54
Tabela 8. Opis analizy statystycznej w badaniu <i>Niger 2025</i>	56
Tabela 9. Opis analizy statystycznej w badaniu <i>Cybulska-Stopa 2025</i>	57
Tabela 10. Opis analizy statystycznej w badaniu <i>Rimini 2023</i>	57
Tabela 11. Opis analizy statystycznej w badaniu <i>ProviDHe</i>	57
Tabela 12. Opis analizy statystycznej w badaniu <i>Dreikhausen 2026</i>	58
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>ClarIDHy</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	59
Tabela 14. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – porównanie IWO vs FOLFOX	63
Tabela 15. Czas przeżycia całkowitego – porównanie IWO vs FOLFOX	64
Tabela 16. Odpowiedź na leczenie – porównanie IWO vs FOLFOX	67

Tabela 17. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – porównanie IWO vs PLC	69
Tabela 18. Czas przeżycia całkowitego – porównanie IWO vs PLC	73
Tabela 19. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – porównanie IWO vs PLC	75
Tabela 20. Odpowiedź na leczenie – porównanie IWO vs PLC	77
Tabela 21. Ocena jakości życia wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-BIL21 – porównanie IWO vs PLC	79
Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – dodatkowe wyniki dla IWO	82
Tabela 23. Wskaźnik PFS – dodatkowe wyniki dla IWO	83
Tabela 24. Czas przeżycia całkowitego – dodatkowe wyniki dla IWO.....	83
Tabela 25. Wskaźnik OS – dodatkowe wyniki dla IWO.....	84
Tabela 26. Odpowiedź na leczenie – dodatkowe wyniki dla IWO	86
Tabela 27. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – dodatkowe wyniki dla IWO	87
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (ocena zdarzeń związanych z leczeniem) – zestawienie IWO vs FOLFOX#	91
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa ogółem – porównanie IWO vs PLC	95
Tabela 30. Częstość występowania TEAE* – porównanie IWO vs PLC	98
Tabela 31. Częstość występowania SAE* – porównanie IWO vs PLC	103
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa ogółem – dodatkowe wyniki dla IWO	106
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dodatkowe wyniki dla IWO	108
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ivosydenibem we wskazaniu CCA na podstawie badania <i>ClarIDHy</i>	119

Tabela 35. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRRReports, WHO UMC i AEMS u chorych leczonych Tibsovo®	121
Tabela 36. Porównanie skuteczności IWO vs grupa kontrolna: FOLFOX (<i>Niger 2025</i>) oraz vs PLC (<i>ClarIDHy</i>)	128
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa IWO vs PLC w badaniu <i>ClarIDHy</i>	131
Tabela 38. Prawdopodobieństwo PFS i OS – porównanie IWO vs PLC.....	145
Tabela 39. Prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu – porównanie IWO vs PLC	146
Tabela 40. OS – analiza dodatkowa na podstawie posteru konferencyjnego <i>Prager 2024</i> .	146
Tabela 41. Odpowiedź na leczenie – podgrupa chorych, którzy po progresji choroby zmienili leczenie z PLC na IWO (ocena regionalna).....	148
Tabela 42. Wykres typu <i>swimmer plot</i> przedstawiający PFS oraz przeżycie po progresji u chorych leczonych IWO	152
Tabela 43. Wykres typu <i>forest plot</i> przedstawiający analizę jednoczynnikową PFS oraz OS w zależności od cech początkowych.....	153
Tabela 44. Częstość występowania zgonu lub progresji choroby – dodatkowe wyniki dla IWO	157
Tabela 45. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności schematu FOLFOX vs CAPOX z badań klinicznych	159
Tabela 46. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed	162
Tabela 47. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase	162
Tabela 48. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library.....	163

Tabela 49. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Medline przez Pubmed – aktualizacja	164
Tabela 50. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza Embase – aktualizacja	164
Tabela 51. Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – baza The Cochrane Library – aktualizacja	165
Tabela 52. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	166
Tabela 53. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	168
Tabela 54. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	172
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	191
Tabela 56. Kryteria Cook	193
Tabela 57. Skala AMSTAR 2	193
Tabela 58. Ocena jakości danych wg skali Jadad	195
Tabela 59. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	195
Tabela 60. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	197
Tabela 61. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	198
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	199
Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	202

Tabela 64. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	203
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	203
Tabela 66. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	204
Tabela 67. Powody wykluczenia badań dla iwosydenibu na podstawie ich pełnych tekstów	215

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja	28
Rysunek 2. Schemat badania <i>ClarIDHy</i>	32
Rysunek 3. Porównanie PFS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (przed dopasowaniem)	63
Rysunek 4. Porównanie PFS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (po dopasowaniu)	64
Rysunek 5. Porównanie mediany OS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (przed dopasowaniem).....	65
Rysunek 6. Porównanie OS w leczeniu 2. linii między chorymi stosującymi leczenie IWO a chorymi leczonymi schematem FOLFOX w kohorcie historycznej (po dopasowaniu)	66
Rysunek 7. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w grupie chorych otrzymujących IWO w porównaniu z historyczną grupą chorych stosujących schemat chemioterapii FOLFOX w 2. linii leczenia w zależności od rodzaju odpowiedzi	67
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo PFS w czasie trwania badania <i>ClarIDHy</i> – estymacja Kaplan-Meiera (ocena IRC) – chorzy ogółem.....	70
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo PFS w czasie trwania badania <i>ClarIDHy</i> – estymacja Kaplan-Meiera (ocena regionalna) – chorzy ogółem.....	70
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo OS w czasie trwania całego badania <i>ClarIDHy</i> – estymacja Kaplan-Meiera (DCO: 31.05.2020 r.).....	74
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo OS w czasie trwania całego badania <i>ClarIDHy</i> – estymacja Kaplan-Meiera (DCO: 21.06.2021 r.).....	75

Rysunek 12. Wykres forest-plot dla PFS (populacja ITT) w kluczowych podgrupach chorych (porównanie IWO vs PLC).....	141
Rysunek 13. Czas trwania PFS u 35 chorych, którzy po progresji choroby zmienili leczenie z PLC na IWO.....	142
Rysunek 14. Wykres forest-plot dla OS (populacja ITT) w kluczowych podgrupach chorych (porównanie IWO vs PLC) – publikacja <i>Abou-Alfa 2020</i>	143
Rysunek 15. Wykres forest-plot dla OS w kluczowych podgrupach chorych (porównanie IWO vs PLC) – publikacja <i>Zhu 2021</i>	144
Rysunek 16. Prawdopodobieństwo OS w czasie trwania badania <i>ClarIDHy</i> – estymacja Kaplan-Meiera (ocena IRC)	147
Rysunek 17. Porównanie IWO vs PLC w poszczególnych podskali oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-BIL21 (ocena w 1. dniu 2. cyklu)	149
Rysunek 18. Porównanie IWO vs PLC w poszczególnych podskali oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-BIL21 (ocena w 1. dniu 3. cyklu)	150
Rysunek 19. Mediana PFS oraz OS od początku leczenia IWO, niezależnie od linii leczenia	151
Rysunek 20. Mediana OS w zależności od osiągniętej odpowiedzi na leczenie.....	154
Rysunek 21. Czas do progresji choroby od momentu rozpoczęcia leczenia IWO	154
Rysunek 22. Czas przeżycia całkowitego od momentu rozpoczęcia leczenia IWO.....	155
Rysunek 23. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego.....	155
Rysunek 24. Mediana PFS od początku leczenia IWO, niezależnie od linii leczenia	156
Rysunek 25. Mediana OS od początku leczenia IWO, niezależnie od linii leczenia	156
Rysunek 26. Analiza pierwotna oraz analizy wrażliwości z wykorzystaniem modelu SLoS – ocena stosunku korzyści do ryzyka IWO vs PLC	161

Rysunek 27. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – selekcja pierwotna.....	167
--	-----

13. Bibliografia

13.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Kazmi 2025	Kazmi F., Shrestha N., Liu T.F.D. i in., Foord T, Heesen P, Booth S, Dodwell D, Lord S, Yeoh KW, Blagden SP. Next-generation sequencing for guiding matched targeted therapies in people with relapsed or metastatic cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2025 Mar 24;3(3): 1-203
Matranga 2025	Matranga G., Carollo A., Alaimo M. i in., Safety profiles of the new target therapies-pemigatinib, futibatinib, and ivosidenib-for the treatment of cholangiocarcinoma: a systematic review. <i>Ther Adv Drug Saf</i> . 2025 Aug; 16:1-17
Qasim 2025	Qasim R., Anmol L., Shakeel I. i in., Safety and efficacy of ivosidenib in the treatment of isocitrate dehydrogenase 1 mutant cholangiocarcinoma and acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Anticancer Drugs</i> . 2025 Jul 23: 1-10
Badania pierwotne włączone do analizy	
Abou-Alfa 2020	Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M. i in., Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2020 Jun;21(6):796-807
Niger 2025	Niger M., Rimini M., Castet F., i in., Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. <i>Liver Int</i> . 2025 Sep;45(9):e70295
Prager 2024	Prager G., Masetti L., Miller P., MSR15 A Novel Crossover Adjustment Analysis of Overall Survival Results From the Phase 3 ClarIDHy Study of Ivosidenib Versus Placebo in Patients With MIDH1 Cholangiocarcinoma, <i>Value in health</i> 2024, 27: 12: S440-441
Rimini 2023	Rimini M., Burgio V., Antonuzzo L. i in., Updated survival outcomes with ivosidenib in patients with previously treated IDH1-mutated intrahepatic-cholangiocarcinoma: an Italian real-world experience. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2023 Jul 12; 15:11-9
Zhu 2021	Zhu A.X., Macarulla T., Javle M.M. i in., Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. <i>JAMA Oncol</i> . 2021 Nov 1;7(11):1669-1677
Zhu 2021b	Zhu A., Macarulla T., Javle M. i in., Final results from ClarIDHy, aglobal, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib(IVO) versus placebo (PBO) inpatients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA)and an isocitrate dehydrogenase 1(IDH1) mutation, <i>Journal of clinical oncology</i> 2021, 39: 3 suppl
Badania pierwotne włączone do analizy – aktualizacja	
Dreikhausen 2026	Dreikhausen L, Olkus A, Dill M i in. Real-World Outcomes of Ivosidenib in IDH1-Mutant Biliary Tract Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis and Comparison with the TrinetX Database. <i>Target Oncol</i> . 2026 May;21(3):411-420
Dodatkowe publikacje	
Bridgewater 2025	Bridgewater J. Gardini A., Wilmink H., i in., Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProviDHe study <i>Annals of Oncology</i> , Volume 36, S103

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Casadei Gardini 2025	Casadei Gardini A., Wilmink H., Bridgewater J. i in., Safety of ivosidenib in patients with mIDH1 CCA: Updated results from the phase IIIb ProviDHe study, Annals of Oncology, Volume 36, S244
Cybulska-Stopa 2025	Cybulska-Stopa B. J., Kawecki M., Szymańska P., i in. Ivosidenib in treatment of patients with cholangiocarcinoma with IDH1 mutation - real-world data from a multicenter study. Oncol Clin Pract. 2025, tom 11(supl.E): E3-E10
Ivosidenib-cca.info	Strona internetowa, https://www.ivosidenib-cca.info/providhe-study-module/ (data dostępu: 29.07.2026 r.)
NCT05876754	Strona internetowa clinicaltrials.gov, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754 (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy	
[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 29.07.2026 r.)
ChPL Tibsovo®	Charakterystyka produktu leczniczego Tibsovo®
EMA 2023	EMA, Assessment report Tibsovo, International non-proprietary name: ivosidenib, Procedur No. EMEA/H/C/005936/0000, 23 February 2023
AEMS 2026	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis (data dostępu: 29.07.2026 r.)
FDA 2023	Food and drug Administration, The highlights of prescribing information for Tibsovo, 10/2023
WHO UMC 2026	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 29.07.2026 r.)

13.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego wg PRISMA

Tabela 67.
Powody wykluczenia badań dla iwosydenibu na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Selekcja pierwotna			
Casak 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa.	Casak S.J., Pradhan S., Fashoyin-Aje L.A. i in., FDA Approval Summary: Ivosidenib for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic, Chemotherapy Refractory Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation. Clin Cancer Res. 2022 Jul 1;28(13):2733-2737

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chamberlain 2022	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych danych względem wyników zawartych w publikacji pełnotekstowej do badania <i>ClarIDHy</i> .	Chamberlain C., Hua Z., Gliser C. i in., Longitudinal trends in healthrelated quality of life (HRQoL) among patients treated with ivosidenib (IVO) for IDH1-mutated cholangiocarcinoma (CCA) in the ClarIDHy study, Journal of clinical oncology 2022, 40 (4 suppl):388
Lodl 2023	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa.	Lodl E., Ramnaraigh B., Sahin I., Wheeler S. Updates in the use of targeted therapies for the treatment of cholangiocarcinoma. J Oncol Pharm Pract. 2023 Jul;29(5):1206-1217
Michl 2025	Niewłaściwa metodyka	Plan badania obserwacyjnego.	Michl M., Hagemeyer N., Looß M. i in., IDH1RA: a prospective, observational study on ivosidenib in patients with IDH1 R132-mutated advanced cholangiocarcinoma. Future Oncol. 2025 Apr;21(9):1057-1064
Persano 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa.	Persano M., Puzzone M., Ziranu P. i in., Molecular-driven treatment for biliary tract cancer: the promising turning point. Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Nov;21(11):1253-1264
Valle 2023	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników badania <i>ClarIDHy</i> przeprowadzone przez klinicystów dotyczące stosunku korzyści do ryzyka stosowania IWO.	Valle J., Aoub-Alfa G., Kelley R. i in., SO-2 Quantitative risk-benefit assessment of ivosidenib compared to placebo in patients with IDH1-mutated intrahepatic cholangiocarcinoma: phase 3 ClarIDHy trial, Annals of oncology 2023, 34: S162
Zarei 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Brak strategii wyszukiwania, zdefiniowanych kryteriów włączenia oraz krytycznej oceny badań włączonych do analizy.	Zarei M., Hue J.J., Hajihassani O. i in., Clinical development of IDH1 inhibitors for cancer therapy. Cancer Treat Rev. 2022 Feb; 103(102334):1-12
Aktualizacja			
Mahipal 2025	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny. Nie można przypisać ivosydenibu do konkretnej linii leczenia. Prawdopodobnie część chorych otrzymało IWO w I linii leczenia.	Mahipal A., Clemens K.M., Liao J. i in. Real-world testing, treatment patterns, and outcomes following liquid biopsy in advanced cholangiocarcinoma, J Clin Oncol 42, 455(2024) Volume 42, Number 3_suppl

13.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Aaronson 1993	Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., i in., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5): 365-76
APD Tibsovo®	Analiza problemu decyzyjnego, Tibsovo® (ivosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
	żółciowych, z mutacją <i>IDH1 R132</i> – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2026
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
AWA AOTMiT 2025	AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Pemazyre (pemigatynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” Analiza weryfikacyjna, 23.09.2025 r.
Blechacz 2017	Blechacz B., Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. Gut and Liver, 2017, 11(1), 13–26
ChPL Fluorouracil Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord®
ChPL Levofolic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Levofolic®
ChPL Oxaliplatin kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
Cooper 2020	Cooper K., Tappenden P., Cantrell A., Ennis K., A systematic review of meta-analyses assessing the validity of tumour response endpoints as surrogates for progression-free or overall survival in cancer. Br J Cancer. 2020;123(11):1686-1696
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EASL 2025	European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma, Journal of Hepatology, July 2025. vol. 83, 211-238
EMA 2018	EMA, Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials, 13 December 2018, EMA/845963/2018
ESMO 2025	Vogel A., Ducreux M., ESMO Guidelines Committee, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open. 2025;10(1):104003
FDA 2018	FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, December 2018
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Ivosidenib (cholangiocarcinoma with <i>IDH1 R132</i> mutation, after at least 1 prior therapy) of 18 January 2024
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 29.07.2026 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. https://www.ihe.ca/files/ihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies.docx (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. Cancer investigation, 2004, 22 (2): 262-270.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , 2005,61(3): 687-694
Kaupp-Roberts 2016	Kaupp-Roberts S.D., Yadegarfar G., Friend E., i in., Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. <i>Br J Cancer.</i> 2016 Oct 25;115(9):1032-1038
Lamarca 2021	Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., i in. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 2021, 22(5), 690–701.
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers Version 1.2026, March 10, 2026
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, NICE DSU technical support document 16: adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching, Report by the Decision Support Unit, July 2014
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation after 1 or more systemic treatments Technology appraisal guidance Published: 31 January 2024
NICE 2025	NICE. Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 23 October 2025 https://www.nice.org.uk/process/pmg20 (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2026 r.
Ocana 2011	Ocana A., Tannock I. F., When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?, <i>JNCI</i> 2011, 103(1): 16-20
Oh 2025	Oh D.Y., He A.R., Qin S. i in., Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study, <i>Journal of Hepatology</i> 2025. :-10
PBAC 2024	PBAC, IVOSIDENIB, Tablet 250 mg, Tibsovo®, Servier Laboratories Aust. Pty. Ltd. Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2014; 64, 4: 331; 335
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Raport HTAR-HTAA 2022	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. I in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych, Kraków 2022, wersja 4.0
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, https://recist.eortc.org/recist-1-1/ (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Rimini 2022	Rimini M., Loi E., Fabregat-Franco C. i in., Next-generation sequencing analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH1-mutated clusters, <i>European Journal of Cancer</i> 2022, 175 (299-310)
Rimini 2023b	Rimini M, Fabregat-Franco C, Persano M, et al. Clinical Outcomes After Progression on First-Line Therapies in IDH1 Mutated Versus Wild-Type Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients. <i>Target Oncol.</i> 2023;18(1):139-145

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Macarulla T., Adeva J., Cano Osuna M.T., i in., SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for biliary tract cancer (2025). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2025;27(8):3293-3306
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, Healthcare Improvement Scotland, ivosidenib film-coated tablets (Tibsovo®), 09 August 2024
Standfield 2012	Standfield L., Weston A., Are minimal clinically important difference measures (MCIDS) Relevant for survival outcomes? Introducing the MCID-CAC, <i>Value in Health</i> 2012, 15: A602-A681, PRM45
Stern 2019	Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., i in., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. <i>BMJ</i> 2019; 366: l4898 https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool (data dostępu: 08.01.2026 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Valle 2025	Valle JW, Abou-Alfa GK, Kelley RK, i in., Quantitative benefit–risk assessment of data from the phase III ClarIDHy study of ivosidenib versus placebo in patients with mIDH1 cholangiocarcinoma. <i>ESMO Gastrointest Oncol.</i> 2025;8:C:100159
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 https://ohri.ca/en/who-we-are/core-facilities-and-platforms/ottawa-methods-centre/newcastle-ottawa-scale (data dostępu: 08.01.2026 r.)
Wytyczne Polskie 2025	Krzakowski M., Potemski P., Grąt M., i in., Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2025;11(2): 79-98
Yao 2016	Yao, K. J., Jabbour, S., Parekh, N., i in. Increasing mortality in the United States from cholangiocarcinoma: An analysis of the national center for health statistics database. <i>BMC Gastroenterology</i> , 2016, 16(1), 117.
Zarządzenie 2025	Zarządzenie nr 48/2025/DSOZ z dnia 30 czerwca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm.)