



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

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 problemu decyzyjnego 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
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Kontrola merytoryczna - Opis aktualnej praktyki klinicznej - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis obciążenia chorobą i niezaspokojonej potrzeby
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego - Opis finansowania - Opis rekomendacji finansowych - Opis interwencji - Opis wyboru komparatorów - Opis komparatorów - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych

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	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogeneza	17
3.4. Rozpoznawanie.....	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.6. Epidemiologia	23
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	29
4.1. Wytyczne kliniczne.....	29
4.2. Finansowanie terapii w Polsce	40
4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	45
5. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza	46
5.1. Obciążenie chorobą	46
5.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna.....	49

5.3. Podsumowanie	51
6. Interwencja – iwosydenib	53
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania iwosydenibu	55
6.1.1. Rekomendacje AOTMiT	55
6.1.2. Rekomendacje zagraniczne	57
7. Wybór komparatora.....	65
7.1. Schemat FOLFOX.....	66
8. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby	72
8.1.1. Monitorowanie postępów choroby	73
9. Rodzaj i jakość dowodów	76
9.1. Kierunki analiz – PICOS.....	77
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79
10. Załączniki	80
10.1. Wytyczne kliniczne.....	80
10.1.1. Schematy postępowania terapeutycznego	80
10.1.2. Poziomy zaleceń i siła rekomendacji	83
11. Spis tabel	86
12. Spis rysunków	87
13. Bibliografia.....	88

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
2-HG	2-hydroksyglutaran
5-FLU	5-fluorouracyl
AB	ang. Actual Benefit – rzeczywista korzyść
ADP	adenozyno-5'difosforan
AHS	ang. Alberta Health Services – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	ang. Anatomical Therapeutic Chemical – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
AWTTC	ang. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre – walijskie centrum ds. leków i toksykologii
BSC	ang. best supportive care – najlepsza opieka wspomagająca
BSG	ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CA	ang. carbohydrate antygen – antygen węglowodanowy
CADTH	daw. ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCA	ang. cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
cfDNA	ang. circulating free DNA – krążące wolne DNA
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
COMP	ang. Committee for Orphan Medicinal Products – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CR	ang. complete response – całkowita odpowiedź
CRP	białko C-reaktywne
dCCA	ang. distal cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych dystalnych
dMMR	ang. mismatch repair deficient – niedobór systemu naprawy niezgodności
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy
DUR	durwalumab
EASL	ang. European Association for the Study of the Liver – europejskie stowarzyszenie badań nad wątrobą
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

Skrót	Rozwinięcie
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
ESCAT	ang. ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets – skala klinicznej wykonalności celów molekularnych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FGFR2	ang. fibroblast growth factor receptor 2b – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2
FISH	ang. fluorescence in situ hybridization – test hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ
FOLFIRI	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan
FOLFOX	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna
ft4	wolna tyroksyna
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GEM	gemcytabina
GEMCAD	ang. Spanish Multidisciplinary Group of Digestive Cancer – Hiszpańska Wielodyscyplinarna Grupa ds. Raka Przewodu Pokarmowego
GEP	ang. gene expression profiling – profil ekspresji genów
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCC	ang. hepatocellular carcinoma – rak wątrobowokomórkowy
HSE	ang. Health Service Executive – irlandzka służba zdrowia
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
IAB	ang. Improvement in Actual Benefit (fr. Amélioration du Service Médical Rendu) – poprawa rzeczywistej korzyści
iCCA	ang. intrahepatic cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych
ICD	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IHC	Badanie immunohistochemiczne
ILCA	ang. International Liver Cancer Association – międzynarodowe stowarzyszenie raka wątroby
IRY	irynotekan
ISH	ang. in situ hybridization – test niefluorescencyjnej hybrydyzacji in situ
IWO	iwosydenib
KAP	kapecytabina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LEU	leukoworyna
M	ang. metastatic – przerzutowy
MCBS	ang. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – skala korzyści klinicznej Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej
mFOLFOX	ang. modified FOLFOX – zmodyfikowany schemat 5-fluorouracyl + kwas folinowy + oksaliplatyna

Skrót	Rozwinięcie
MGPT	ang. multigene panel testing – wielogenowe badanie panelowe
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSI	ang. microsatellite instability – niestabilność mikrosatelitarna
MSI-H	ang. microsatellite instability-high – wysoka niestabilność mikrosatelitarna
MZ	Minister Zdrowia
N	ang. nodule – węzły chłonne
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. next-generation sequencing – sekwencjonowanie nowej generacji
NHS	ang. National Health Service – narodowa służba zdrowia
NHSScotland	ang. National Health Service Scotland – narodowa służba zdrowia w Szkocji
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OB	wskaźnik sedymentacji erytrocytów, odczyn Biernackiego
ODP	poziom odpłatności
ORR	ang. objective response rate – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. overall survival – przeżycie całkowite
OXA	ang. oxaliplatin – oksaliplatyna
p.c.	powierzchnia ciała
PAK	paklitaksel
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
pCCA	ang. perihilar cholangiocarcinoma – rak dróg żółciowych przywnękowych
PCR	ang. polymerase chain reaction – reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	ang. progressive disease – progresja choroby
PEMB	pembrolizumab
PFS	ang. progression-free survival – czas przeżycia wolny od progresji
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. partial response – częściowa odpowiedź
QoL	ang. quality of life – jakość życia
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych
RNA	ang. ribonucleic acid – kwas rybonukleinowy
S-1	tegafur + 5-chloro-2,4-dihydroksypirydyna + oksonian potasu
SBRT	ang. stereotactic body radiation therapy – stereotaktyczna radioterapia ciała

Skrót	Rozwinięcie
SDi	ang. stable disease – stabilizacja choroby
SEOM	ang. Spanish Society of Medical Oncology – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – szkockie konsorcjum ds. leków
T	ang. tumor – guz pierwotny
TK	tomografia komputerowa
TLI	ang. technology list of high-level innovation – technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TMB-H	ang. tumor mutational burden-high – duże obciążenie guza mutacjami
TSH	ang. thyroid-stimulating hormone – hormon tyreotropowy
TTD	ang. Digestive Tumor Treatment Group – Grupa ds. Leczenia Guzów Przewodu Pokarmowego
UE	Unia Europejska
UICC	ang. Union for International Cancer Control – związek na rzecz międzynarodowej kontroli raka
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZOMZ	załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Rak dróg żółciowych (CCA), kwalifikowany jest jako choroba rzadka, obejmuje zarówno odcinki wewnątrzwątrobowe (iCCA), jak i pozawątrobowe (eCCA) tego układu. Choroba ta cechuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem, a pod względem histopatologicznym w zdecydowanej większości przypadków (90-95%) występuje jako gruczolakorak o umiarkowanym lub niskim stopniu zróżnicowania.

Objawy kliniczne są mało swoiste, co skutkuje zazwyczaj rozpoznaniem dopiero w zaawansowanych stadiach i z niskimi wskaźnikami przeżycia. Chorzy często doświadczają znacznego obciążenia objawami choroby, przede wszystkim bólami brzucha i dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, którym często towarzyszy zmęczenie i stany lękowe.

U ponad połowy chorych w chwili rozpoznania obecne są przerzuty, z najczęstszą lokalizacją w płucach, otrzewnej oraz w kościach. Nawet u osób operowanych na wczesnym etapie, w czasie ok. 2 lat zwykle dochodzi do wznowy choroby. Częstość występowania CCA rośnie wraz z wiekiem, a 5-letnie przeżycie wynosi jedynie 9-10%.

U części chorych (10-20%) stwierdza się typowe dla tego nowotworu zmiany molekularne z mutacją w genie *IDH1 R132*, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej 1. linii wcześniejszego leczenia. Mutacja *IDH1* jest głównie wykrywana w wewnątrzwątrobowych CCA.

Współczynnik zachorowalności na CCA w Polsce wynosił w 2023 r. 0,7 na 100 000 mieszkańców. Według danych NFZ liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem iCCA w 2022 r. wynosiła 1 284 chorych, zaś wskaźnik śmiertelności w Polsce wynosi 0,29/100 000 osób.

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

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Tibsovo®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

W omawianej populacji docelowej jako niezaspokojoną potrzebę leczniczą uznaje się:

- **agresywny charakter choroby** – rak dróg żółciowych to choroba o wysokim obciążeniu klinicznym i ekonomicznym wynikającym z objawów, szybkiej progresji i częstej hospitalizacji;
- **status choroby rzadkiej** – CCA w związku z ograniczoną liczebnością populacji chorych (przede wszystkim z mutacją *IDH1*), może wiązać się obiektywnie z trudnością w generowaniu szeroko zakrojonych danych klinicznych;

- **rozpoznanie w zaawansowanym stadium** – większość chorych (ok. 70%) nie kwalifikuje się do resekcji guza, co podkreśla potrzebę skutecznych terapii dla zaawansowanego stadium;
- **złe rokowanie i wysoka śmiertelność** (średnie 5-letnie przeżycie całkowite wynosi 9-10%), co wskazuje na potrzebę innowacyjnych terapii skuteczniejszych niż obecnie dostępne opcje. Przebieg choroby jest szybki a jej progresja występuje już po kilku miesiącach;
- **obecność mutacji *IDH1*** – mutacja ta stanowi niezależny negatywny czynnik rokowniczy u chorych dla przeżycia całkowitego;
- **potrzeba poprawy jakości życia chorych** – chorzy na zaawansowany/przerzutowy CCA charakteryzują się obniżoną jakością życia spowodowaną dużym nasileniem objawów, niepokojem, lękiem oraz stanami depresyjnymi. Obniżenie jakości życia wynika również z toksyczności leczenia chemioterapeutycznego;
- **ograniczony zakres opcji leczenia w 2. linii** – standard opieki jest słabo zdefiniowany. Schemat chemioterapeutyczny FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna) jest często stosowany jako leczenie drugiej linii, pomimo ograniczonej skuteczności (różnica median OS dla schematu FOLFOX względem aktywnej kontroli objawów w badaniu ABC-06 wynosiła 0,9 mies.) i występującej toksyczności;
- **potrzeba innowacyjnych terapii celowanych w drugiej i trzeciej linii leczenia zaawansowanej/przerzutowej CCA** – stosowanie ich wydłuża przeżycie przy jednoczesnym oferowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa;
- **potrzeba zapewnienia chorym zdiagnozowanym do odpowiedniej terapii** – od 1 lipca 2025 r. wprowadzono refundację profilowania molekularnego metodą NGS u chorych na CCA; obecnie jest możliwość rozpoznania mutacji, natomiast brak jest dostępu do odpowiedniego leczenia;
- **brak finansowania terapii celowanej u chorych z mutacją *IDH1*** – iwosydenib stanowi jedyną terapię celowaną zarejestrowaną w leczeniu tej grupy chorych. Zwiększenie dostępności iwosydenibu stanowiłoby istotny krok w kierunku personalizacji terapii, poprawy wyników leczenia oraz racjonalnego wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Tibsovo®.

Monoterapia produktem leczniczym Tibsovo® jest wskazana w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.

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.

Tabletki należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Chorzy nie powinni nic jeść przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu tabletek. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Mechanizm działania

Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu *IDH1*. Zmutowany *IDH1* przekształca alfa-ketoglutaran w 2-hydroksyglutaran, który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania IWO poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-hydroksyglutaranu i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.

Iwosydenib stanowił przedmiot oceny przez 7 organizacji wydających rekomendacje dotyczące finansowania interwencji (Niemcy, Francja, Wielka Brytania, Australia, Szkocja, Irlandia i Dania).

6 rekomendacji wydanych przez 5 powyższych organizacji były pozytywne.

Najnowsze wytyczne kliniczne z 2025 i 2026 roku pozycjonują iwosydenib jak zalecaną terapię u chorych na CCA ze stwierdzoną mutacją w genie *IDH1* (kategoria 1 wg NCCN 2026, kategoria I,A wg ESMO 2025 i SEOM-GEMCAD-TTD 2025 oraz wg polskich wytycznych z 2025 r.)¹.

KOMPARATOR

Jako komparator dla leku Tibsovo® wskazano schemat chemioterapeutyczny FOLFOX, w skład którego wchodzi:

- oksaliplatyna;
- 5-fluorouracyl;
- leukoworyna.

Wybór komparatora przeprowadzono w oparciu o aktualne wytyczne kliniczne, praktykę kliniczną oraz analizę refundacyjną zalecanych terapii w Polsce.

Należy dodać, iż schemat FOLFOX jest stosowany w praktyce klinicznej pomimo braku rejestracji we wskazaniu CCA, a jego skuteczność w tej populacji chorych została wykazana w badaniu klinicznym *ABC-06*.

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

¹m.in.: Kategoria 1 wg NCCN 2026 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; Rekomendacja o sile A według Wytycznych Polskich 2025 – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowiąc rekomendowane

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Tibsovo® (ivosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) produkt leczniczy Tibsovo® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii [ChPL Tibsovo®].

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

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Tibsovo®*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak dróg żółciowych (CCA) stanowi drugi co do częstości pierwotny nowotwór złośliwy wątroby. Do tej grupy zalicza się wszystkie guzy wywodzące się z nabłonka dróg żółciowych, niezależnie od ich umiejscowienia [Blechacz 2017]. Rak dróg żółciowych kwalifikowany jest jako choroba rzadka [Orphanet 2012].

Na podstawie lokalizacji wyróżnia się kilka typów CCA, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja CCA ze względu na lokalizację

Nowotwór CCA	Lokalizacja
Rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych (iCCA)	Okolice odgałęzienia lewego i prawego przewodu wątrobowego.
Rak dróg żółciowych przywnękowych (pCCA)	Pomiędzy gałęziami wtórnymi prawego i lewego przewodu wątrobowego oraz przewodem wątrobowym wspólnym.
Rak dróg żółciowych dystalnych (dCCA)	Zewnątrzwątrobowe przewody żółciowe (od przewodu żółciowego wspólnego do brodawki Vatera, nie włączając jej).

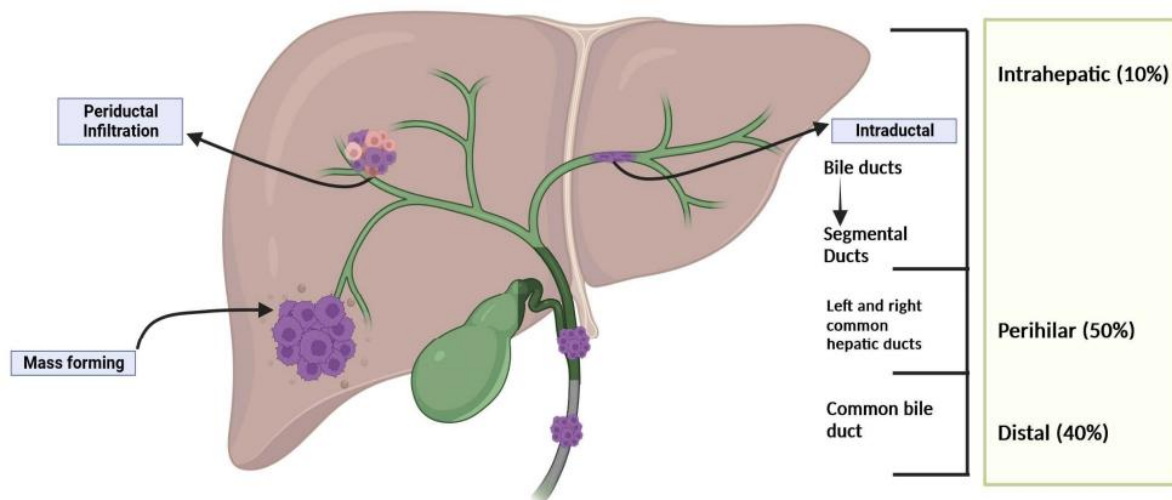
Skróty: dCCA – rak dróg żółciowych dystalnych; iCCA – rak dróg żółciowych wewnątrzkomórkowych; pCCA – rak dróg żółciowych przywnękowych

Źródło: opracowanie własne na podstawie Blechacz 2017, EASL 2025

Wskazanie raka dróg żółciowych obejmuje następujące kody w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10): C22.1 (rak przewodów wewnątrzwątrobowych), C24.0 (nowotwór złośliwy dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych) oraz C24.9 (nowotwór złośliwy dróg żółciowych, umiejscowienie nieokreślone) [Klasyfikacja ICD-10].

Na poniższym rysunku przedstawiono klasyfikację CCA według lokalizacji.

Rysunek 1.
Klasyfikacja raka dróg żółciowych wg lokalizacji



Źródło: Esmail 2024

Termin zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (eCCA) powinien odnosić się do nowotworów powstających w przewodach wątrobowych (prawym, lewym i wspólnym) oraz w przewodzie żółciowym (często określanym jako przewód żółciowy wspólny lub *ductus choledochus*). Wytyczne europejskiego stowarzyszenia badań nad wątrobą (EASL) z 2025 roku zalecają, aby klasyfikacja ogólna terminu „rak dróg żółciowych” obejmowała wszystkie złośliwe nowotwory wywodzące się z dróg żółciowych, w tym iCCA, eCCA oraz inne raki pęcherzyka żółciowego i brodawki Vatera o charakterze żółciowym [EASL 2025]. Natomiast, zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w wytycznych opracowanych w 2025 roku przez polskich ekspertów onkologii klinicznej, termin dróg żółciowych w dalszej części analizy będzie obejmował jedynie iCCA oraz eCCA (pCCA i dCCA) [Wytyczne polskie 2025].

Zaawansowanie raka dróg żółciowych ocenia się według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), wykorzystując system klasyfikacji nowotworów złośliwych opracowany przez Międzynarodowy Związek Kontroli Raka (UICC). Schemat ten jest dostosowany do poszczególnych podtypów CCA [ESMO 2023]. Poniższa tabela zawiera opis poszczególnych stadiów zaawansowania CCA.

Tabela 2.

Klasyfikacja guzów dróg żółciowych w oparciu o ocenę guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz odległych przerzutów

Etap	Definicja		
	iCCA	pCCA	dCCA
Guz pierwotny (T)			
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak dowodu na obecność guza pierwotnego		
Tis	Rak <i>in situ</i> (guz wewnątrrzprzewodowy)	Rak <i>in situ</i>	
T1	n/d	Guz ograniczony do przewodu żółciowego, rozprzestrzeniający się aż do warstwy mięśniowej lub tkanki włóknistej	Guz nacieka ścianę przewodu żółciowego na głębokość <5 mm
T1a	Pojedynczy guz o największym wymiarze ≤5 cm, bez naciekania naczyń	n/d	
T1b	Pojedynczy guz o największym wymiarze >5 cm, bez naciekania naczyń	n/d	
T2	Pojedynczy guz z naciekaniami naczyń wewnątrzwątrobowych lub liczne guzy, z naciekaniami naczyń lub bez	n/d	Guz nacieka ścianę przewodu żółciowego na głębokość 5-12 mm
T2a	n/d	Guz nacieka poza ścianę przewodu żółciowego, do otaczającej tkanki tłuszczowej	n/d
T2b	n/d	Guz nacieka sąsiednią część miąższu wątroby	n/d
T3	Guz perforujący otrzewną trzewną	Guz nacieka jednostronnie gałęzie żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej	Guz nacieka ścianę przewodu żółciowego na głębokość >12 mm
T4	Guz obejmujący lokalne struktury poza wątrobowe poprzez bezpośrednie naciekanie wątroby	Guz nacieka główną żyłę wrotną lub jej odgałęzienia obustronnie; lub tętnicę wątrobową wspólną; lub jednostronne radykalne drogi żółciowe drugiego rzędu z zajęciem przeciwstronnej żyły wrotnej lub tętnicy wątrobowej	Guz obejmuje oś trzewną, tętnicę kręzkową górną i/lub tętnicę wątrobową wspólną
Regionalne węzły chłonne (N)			
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych		
N1	Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	Przerzuty do 1-3 regionalnych węzłów chłonnych	
N2	n/d	Przerzuty do ≥4 regionalnych węzłów chłonnych	
Odległe przerzuty (M)			
M0	Brak odległych przerzutów		

Etap	Definicja		
	iCCA	pCCA	dCCA
M1	Obecność odległych przerzutów		
Klasyfikacja wg UICC*			
0	n/d	Tis, N0, M0	
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0	
IA	T1a, N0, M0	n/d	
IB	T1B, N0, M0	n/d	
II	T2, N0, M0	T2a/T2b, N0, M0	n/d
IIA	n/d		T1, N1, M0 lub T2, N0, M0
IIB	n/d		T2/T3, N1, M0 lub T3, N0, M0
IIIA	T3, N0, M0	T3, N0, M0	T1/T2/T3, N2, M0
IIIB	T3, N0, M0 lub jakikolwiek T, N1, M0	T4, N0, M0	T4, jakikolwiek N, M0
IIIC	n/d	Jakikolwiek T, N1, M0	n/d
IV	Jakikolwiek T, jakikolwiek N, M1	n/d	Jakikolwiek T, jakikolwiek N, M1
IVA	n/d	Jakikolwiek T, N2, M0	n/d
IVB	n/d	Jakikolwiek T, jakikolwiek N, M1	n/d

Skróty: M – przerzuty; N – regionalne węzły chłonne; T – guz pierwotny

*określa stopień zaawansowania nowotworu w zależności od zaawansowania guza pierwotnego (T), zaangażowania węzłów chłonnych (N) oraz obecności przerzutów (M)

Źródło: ESMO 2023

U części chorych wykrywa się mutacje genetyczne, charakterystyczne dla CCA, w tym m.in. mutację genu *IDH1* [EASL 2025]. Mutacje genów *IDH* należą do najczęściej spotykanych aberracji genetycznych u chorych na CCA [Bray 2025].

3.3. Etiologia i patogeneza

Nowotwory dróg żółciowych można podzielić na trzy typy wzrostu: formujące wyraźną masę guza, naciekające tkanki wokół przewodów lub rozwijające się w obrębie przewodu w formie brodawkowatej. Wewnątrzwątrobowe CCA najczęściej przybierają formę guzów masywnych, podczas gdy pCCA zwykle rozprzestrzenia się naciekając otaczające tkanki przewodów. Histologicznie przeważają gruczolakoraki, które w 90-95% przypadków wykazują umiarkowane lub niskie zróżnicowanie komórkowe [Blechacz 2017].

Ze względu na dużą zróżnicowaną charakterystykę wewnątrz- i międzynowotworową różnych podtypów CCA, uważa się, że te nowotwory mogą wywodzić się z odmiennych populacji

komórkowych. Do potencjalnych komórek tworzących podtypy CCA należą komórki macierzyste wątroby (cholangiocyty i hepatocyty) na różnych etapach różnicowania oraz komórki macierzyste gruczołów okołozółciowych [Rodrigues 2021].

Rak przywnękowy jest często związany z przednowotworowymi zmianami w nabłonku powierzchniowym oraz gruczołach wewnątrz- i pozawątrobowych dróg żółciowych. W związku z tym sugeruje się, że pCCA i dCCA mogą wywodzić się głównie z mucynotwórczych cholangiocyto- i/lub komórek gruczołów okołozółciowych [Rodrigues 2021].

Wewnątrzwątrobowy CCA można podzielić na dwa podtypy histologiczne, które prawdopodobnie mają różne komórkowe źródła. Podtyp pochodzący z dużych przewodów żółciowych (śluzowy) wykazuje cechy immunohistochemiczne i profil genowy zbliżony do pCCA. Natomiast podtyp z małych przewodów żółciowych (mieszany) przypomina mucynotwórcze cholangiocyty sześciennic, w tym progenitorowe komórki wątroby, zdolne do różnicowania się zarówno w hepatocyty, jak i cholangiocyty, obecne w drobnych przewodach wewnątrzwątrobowych [Rodrigues 2021].

Częstość występowania zmian genomowych zależy od anatomicznej lokalizacji raka dróg żółciowych. Mutacje *BAP1*, mutacje *IDH1* oraz fuzje *FGFR2* są głównie wykrywane w wewnątrzwątrobowych CCA i rzadko występują w przywnękowych i dystalnych CCA [EASL 2025].

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania poszczególnych mutacji w iCCA i p/dCCA.

Tabela 3.
Częstość występowania mutacji w iCCA i p/dCCA

Mutacje genetyczne	Przybliżona częstość występowania raka dróg żółciowych ²
<i>NTRK</i>	<1%
<i>MSI-H/dMMR</i>	1-3%
<i>TMB-H</i>	<5%
<i>BRAF V600E</i>	1-5%
<i>FGFR2</i>	9-15% w iCCA oraz rzadko w innych lokalizacjach
<i>IDH1</i>	10-20% w iCCA oraz sporadycznie w innych lokalizacjach

² Rzadkie występowanie poszczególnych podgrup ogranicza możliwość precyzyjnego oszacowania częstości występowania. Szacunki dotyczące zapadalności odnoszą się do nowotworów dróg żółciowych ogółem we wszystkich podjednostkach anatomicznych, chyba że zaznaczono inaczej.

Mutacje genetyczne	Przybliżona częstość występowania raka dróg żółciowych ²
<i>HER2 (ERBB2)</i>	5-20% w CCA oraz 15-30% w raku pęcherzyka żółciowego
<i>RET</i>	<1%
<i>KRAS G12C</i>	1%
<i>NRG1</i>	<1%

Źródło: NCCN 2026

Mutacje *IDH* są najczęściej występującą mutacją u chorych z iCCA (6-29%) [EASL 2025]. Według informacji w wytycznych amerykańskiej organizacji zrzeszającej onkologów (NCCN) odsetek ten wnosi 10-20% [NCCN 2026]. Mutacje te występują w określonych hotspotach: *R132* dla *IDH1* oraz *R172* dla *IDH2*. Te neomorficzne mutacje typu *gain-of-function* nadają *IDH1/2* zdolność redukcji fizjologicznej funkcji organizmu i powstawania m.in. onkometabolitu 2-hydroksyglutaranu (2-HG). Metabolit 2-HG kumuluje się w wysokich stężeniach w komórkach nowotworowych, a dzięki łatwej dyfuzji przez błony może być wykrywany zarówno w tkance guza, jak i w surowicy chorych z CCA [Bray 2025].

Z uwagi na mnogość różnych mutacji u chorych współwystępowanie nie jest niemożliwe. Dane literaturowe wskazują, iż prawdopodobieństwo obecności innej mutacji współtowarzyszącej u chorych z mutacją *IDH1* jest zróżnicowane, a najczęściej współwystępującymi mutacjami są: TP53 (12% chorych), CDKN2A (20% chorych), CDKN2B (16% chorych) oraz MTAP (8% chorych) [Makawita 2024]. Warto dodać, iż w najnowszych wytycznych klinicznych nie wskazano, żadnych zaleceń dotyczących leków celowanych nakierowanych na te mutacje w populacji chorych na CCA [NCCN 2026, Wytyczne polskie 2025].

Do głównych czynników predysponujących do rozwoju CCA zalicza się różne schorzenia wątroby, pęcherzyka żółciowego i otaczających tkanek, w tym pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, marskość wątroby, zakażenie wirusami hepatotropowymi oraz pasożyty wątroby i dróg żółciowych i kamicę wątroby [ESMO 2023, Blechacz 2017]. Przewlekłe stany zapalne dróg żółciowych, wynikające z tych chorób, mogą sprzyjać gromadzeniu się mutacji onkogennych, które przyczyniają się do transformacji komórek w kierunku nowotworowym. Dodatkowo, czynniki takie jak przewlekłe spożywanie alkoholu, palenie papierosów, zabiegi odprowadzania żółci czy kontakt z toksycznymi substancjami chemicznymi (np. dioksyny, polichlorek winylu) również zwiększają ryzyko wystąpienia CCA [Blechacz 2017]. Ponadto, badania wskazują, że otyłość, cukrzyca oraz zastosowanie hormonalnej antykoncepcji mogą podnosić ryzyko wystąpienia iCCA odpowiednio o 62%, 81% oraz 62% [ESMO 2023].

3.4. Rozpoznawanie

Ze względu na brak wyraźnych objawów lub ich niespecyficzność, od 19-43% przypadków iCCA wykrywane jest przypadkowo [Blechacz 2017]. Kluczową rolę w postawieniu rozpoznania odgrywają badania obrazowe, ponieważ potwierdzenie choroby na podstawie badania cytologicznego lub histopatologicznego bywa trudne. Obrazowanie jest również niezbędne do oceny stopnia zaawansowania nowotworu, w tym stopnia niedrożności dróg żółciowych, naciekania wątroby, naczyń i węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów. W tym celu zaleca się wykonywanie rezonansu magnetycznego (MRI), a w celu wykrycia przerzutów – badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z wielofazową oceną wątroby [ESMO 2023].

Nie istnieje jednoznaczne badanie krwi pozwalające na rozpoznanie CCA. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby mogą pojawiać się niespecyficzne zmiany wskazujące na proces nowotworowy, takie jak nieprawidłowości stężenia albuminy, wskaźnika sedymentacji erytrocytów (OB), białka C-reaktywnego (CRP) czy hemoglobiny [Khan 2012].

W rozpoznaniu różnicowym należy również ocenić funkcje wątroby oraz wykluczyć inne choroby wątroby i dróg żółciowych, w tym zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (WZW B) i C (WZW C), niealkoholową chorobę wątroby (w tym stłuszczenie lub stłuszczeniowe zapalenie wątroby) oraz schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, tj. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotne zapalenie dróg żółciowych czy zapalna choroba jelit [ESMO 2023].

Obecnie nie ma możliwości wykorzystania zmian genetycznych do odróżnienia iCCA od przywzrostkowych lub dystalnych eCCA [EASL-ILCA 2025].

Analiza molekularna

U chorych z zaawansowanym CCA, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego, wskazane jest przeprowadzenie szczegółowej analizy molekularnej. Najbardziej efektywną metodą jest jednoczesne badanie wielu genów z wykorzystaniem ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) [ESMO 2023]. Przykładem takiego testu jest zatwierdzony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków test diagnostyczny FoundationOne® CDx, który pozwala na wykrycie mutacji w 324 genach, w tym w genach powiązanych z patogenezą CCA, tj. *IDH1* [Foundation Medicine 2024, FDA 2017]. W przypadku gdy ilość dostępnej tkanki guza jest niewystarczająca, możliwe jest

zastosowanie biopsji płynnej z analizy wolnego, pozakomórkowego krążącego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Panel badanych genów powinien uwzględniać kluczowe regiony kodujące *IDH1*, *HER2/neu* oraz *BRAF*, aby wykryć charakterystyczne mutacje typu *hotspot* [ESMO 2023].

Na mocy decyzji Prezesa AOTMiT w Polsce zaleca się refundowanie kompleksowego profilowania genomowego z wykorzystaniem NGS w rozpoznaniu molekularnym chorych z nowotworami złośliwymi w ramach świadczeń gwarantowanych – zarówno w opiece szpitalnej, jak i ambulatoryjnej – pod warunkiem określenia konkretnych wskazań do jego zastosowania [AOTMiT 2023].

Obecnie badanie NGS jest finansowane w ramach wykazu badań genetycznych w onkologii i klasyfikowane do kategorii badań złożonych obejmujących od 6 do 40 amplikonów lub do badań zaawansowanych przekraczających 40 amplikonów. Zgodnie z Zrządzeniem Nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (z późniejszymi zmianami) badania te są traktowane jako świadczenia wysokospecjalistyczne, realizowane zarówno w trybie szpitalnym, jak i ambulatoryjnym przy wykorzystaniu materiału pobranego w trakcie wcześniejszej hospitalizacji. W ramach tego samego wykazu możliwe jest również wykonanie innych badań genetycznych, tj. analiza reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), sekwencjonowanie metodą Sangera, techniki prążkowania, fluorestencyjna (FISH) lub niefluorestencyjna (ISH) hybrydyzacja *in situ*, a także profilowanie ekspresji genów (GEP) [Zarządzenie 2025a].

Warto podkreślić, że od 1 lipca 2025 r., na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 48/2025/DSOZ, badania genetyczne metodami FISH i NGS we wskazaniach ICD-10: C22.1, C23 i C24 są finansowane ze środków publicznych [Zarządzenie 2025b].

Warto wspomnieć również o antygenie węglowodanowym (CA) 19-9 w surowicy, który jest niespecyficznym markerem. Jego podwyższone stężenie może występować nie tylko u chorych z rakiem dróg żółciowych, lecz także w innych nowotworach przewodu pokarmowego oraz w niektórych stanach łagodnych, np. przy niedrożności dróg żółciowych. Wyraźnie podwyższone stężenie CA 19-9 wiąże się z gorszym rokowaniem, a sam marker bywa użyteczny do monitorowania skuteczności terapii. Warto jednak pamiętać, że u części osób organizm nie wytwarza CA 19-9, co ogranicza możliwość stosowania tego badania [ESMO 2023].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Przebieg kliniczny CCA jest zazwyczaj mało charakterystyczny co sprawia, że większość przypadków zostaje rozpoznana dopiero w zaawansowanym stadium choroby [Blechacz 2017]. Najczęściej zgłaszanymi objawami są przewlekłe zmęczenie i uczucie lęku (po 87,3% chorych), ból brzucha lub niestrawność (76,9% chorych), a także utrata apetytu (63,1% chorych). W opinii samych chorych na CCA najbardziej uciążliwym objawem jest ból brzucha i niestrawność [Somjaivong 2011]. Żółtaczka występuje przeważnie u chorych z CCA zlokalizowanym w przewodach żółciowych pozawątrobowych [Yusoff 2012]. W miarę postępu choroby mogą pojawiać się objawy ogólne, tj. osłabienie, nocne poty, redukcja masy ciała czy jadłowstręt [Yusoff 2012, Blechacz 2017].

Badanie ankietowe przeprowadzone w grupie 707 chorych z CCA wykazało, że średni czas od pojawienia się pierwszych objawów do postawienia rozpoznania wynosił aż 22 miesiące. U 35% uczestników początkowe rozpoznanie okazało się błędne [Bibeau 2024]. Należy jednak pamiętać, że rozpoznanie choroby na późnym etapie wiąże się z gorszym rokowaniem [Blechacz 2017] oraz skróconym czasem przeżycia [Haddadi 2024].

Dodatkowo, w latach 1997-2018 wykonano analizę 370 chorych z iCCA, u połowy z nich stwierdzono przerzuty – wykryte zarówno w momencie diagnozy, jak i w czasie obserwacji. Przerzuty najczęściej występowały w płucach (28%), otrzewnej (22%) i kościach (14%). W pojedynczych przypadkach odnotowano przerzuty w nadnerczach, mózgu, śledzionie oraz tkankach miękkich i skórze. Po wystąpieniu przerzutów rokowanie jest niekorzystne, średnia całkowita przeżywalność (OS) w zależności od lokalizacji wynosiła od 4,5 do 5,3 miesiąca [Hahn 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chorzy na CCA mają różne rokowania, w zależności od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, a także w zależności od lokalizacji guza pierwotnego [Cha 2007]. Ze względu na podstępny przebieg nowotworu i późne wykrycie, większość chorych trafia do leczenia w zaawansowanym stadium, co wiąże się z niską przeżywalnością [Mihalache 2010]. W efekcie, rokowanie pozostaje niekorzystne, a odsetek pięcioletnich przeżyć waha się

między 2 a 25%. Dane opublikowane przez *American Cancer Society* wskazują, iż 5-letnie przeżycie u chorych na iCCA z obecnością przerzutów regionalnych wynosi 12%, a z obecnością przerzutów odległych jest marginalne i wynosi 3% [ACS 2025].

Jedyną procedurą dającą szansę na całkowite wyleczenie CCA jest radykalna resekcja guza [Mavros 2014]. Niestety, u zdecydowanej większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się chorobę z przerzutami regionalnymi lub uogólnioną – w Polsce w 2020 roku dotyczyło to 75% chorych. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) pokazują, że nawet po przeprowadzonej resekcji ponad 70% chorych doświadcza nawrotu choroby w czasie 22 miesięcy [KRN 2023], co podkreśla pilną potrzebę poprawy dostępu do skutecznych terapii.

Na rokowanie wpływ ma również obecność zmian molekularnych. Obecność mutacji może poprawiać lub pogarszać rokowanie chorego. Retrospektywna analiza 119 chorych na iCCA, po niepowodzeniu 1. linii leczenia wykazała, że w przypadku obecności mutacji w genie *IDH1* rokowanie jest gorsze w porównaniu z podgrupą chorych bez mutacji *IDH1*. Obecność mutacji *IDH1* wiązała się z gorszą medianą przeżycia całkowitego (8,2 vs 14,1 mies.; $p=0,0047$) oraz niższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (3,6% vs 15,9%; $p=0,033$), w porównaniu z brakiem tej mutacji. Po uwzględnieniu współzmiennych klinicznych o wpływie rokowniczym w analizie jednoczynnikowej oraz po włączeniu niejednorodnych cech wyjściowych, analiza wieloczynnikowa potwierdziła mutację *IDH1* jako niezależny negatywny czynnik rokowniczy dla przeżycia całkowitego ($p=0,0256$) [Rimini 2023].

Warto dodać, że w populacji azjatyckiej ryzyko zgonu z powodu CCA jest wyższe niż w innych grupach rasowych, niezależnie od płci. Prawdopodobnie wynika to z większego rozpowszechnienia WZW B oraz WZW C, zakażenia przywrą wątrobowo-żółciową, wyższej częstości cukrzycy typu 2 oraz kamicy wątrobowej – wszystkich znanych czynników ryzyka CCA [Yao 2016]. Z tego względu populacja azjatycka została wyłączona z niniejszej analizy.

3.6. Epidemiologia

Europa i świat

Rak dróg żółciowych stanowi drugą co do częstości pierwotną chorobę nowotworową wątroby – ustępuje jedynie rakowi wątrobowokomórkowemu – i odpowiada za około 15% przypadków tej grupy nowotworów [Rodrigues 2021]. Od ponad 20 lat na całym świecie konsekwentnie odnotowuje się wzrost zachorowalności i śmiertelności z powodu CCA, szczególnie w przypadku postaci wewnątrzwątrobowej, podczas gdy wskaźniki dotyczące raka

zewnątrzwątrobowego pozostają stosunkowo stabilne lub nawet maleją [EASL 2025]. Dodatkowo przewiduje się, że w najbliższych latach częstość występowania CCA będzie jeszcze wzrastać, a rokowanie dla chorych z neresekcyjnymi lub przerzutowymi zmianami pozostaje bardzo niekorzystna [Bray 2025].

Tabela 4.
Wskaźnik zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności chorych na iCCA (kod ICD-10: C22.1) oraz eCCA (C24.0) w Europie i na świecie

Parametr	Wskaźnik	
	iCCA	eCCA
Wskaźniki światowe na przykładzie Stanów Zjednoczonych		
Zapadalność [dane z lat 2001-2017]	1,19/100 000 osób/rok [Javle 2022]	2,46/100 000 osób/rok [Javle 2022]
Chorobowość [dane z lat 2013-2017]	1,37/100 000 osobolat [Javle 2022]	2,54/100 000 osobolat [Javle 2022]
Śmiertelność [dane z 2018 r.]	1,32/100 000 osób [EASL 2025]	0,16/100 000 osób [EASL 2025]
Wskaźniki europejskie na przykładzie Francji		
Zapadalność	<1,1/100 000 osób [Bridgewater 2024]	
Śmiertelność [dane z 2016 r.]	1,79/100 000 osób [EASL 2025]	0,06/100 000 osób [EASL 2025]

Zapadalność

Zapadalność na CCA charakteryzuje się istotnym zróżnicowaniem geograficznym. W krajach wysoko rozwiniętych rejestruje się od 0,3 do 2 przypadków na 100 000 osób rocznie, podczas gdy w Azji (np. w Chinach i Tajlandii) wskaźniki te są znacznie wyższe i mogą osiągnąć nawet 6-7 przypadków na 100 000 osób rocznie [Esmail 2024]. **Około 10-20% wszystkich zachorowań na iCCA to chorzy z mutacją *IDH1* [NCCN 2026].**

W latach 2001-2017 standaryzowany względem wieku wskaźnik zachorowalności na CCA osiągnął 3,65/100 000 osobolat, co odpowiada wzrostowi w 2017 roku o 43,8% w porównaniu z rokiem 2001 [Javle 2022]. W krajach Unii Europejskiej (UE) wartości te były zróżnicowane – od 0,12/100 000 osobolat w Polsce do 1,01/100 000 osobolat we Francji [Bridgewater 2024].

Chorobowość

W Stanach Zjednoczonych, w latach 2001-2017 chorobowość z powodu CCA ogółem wynosiła 5,92% i była wyższa wśród chorych na eCCA (4,23% vs 1,69%). Zarówno w iCCA, jak

i w eCCA obserwowano wzrost wskaźników, które w latach 2013-2017 osiągnęły odpowiednio 1,37/100 000 osobolat dla iCCA oraz 2,54/100 000 osobolat dla eCCA [Javel 2022].

Śmiertelność

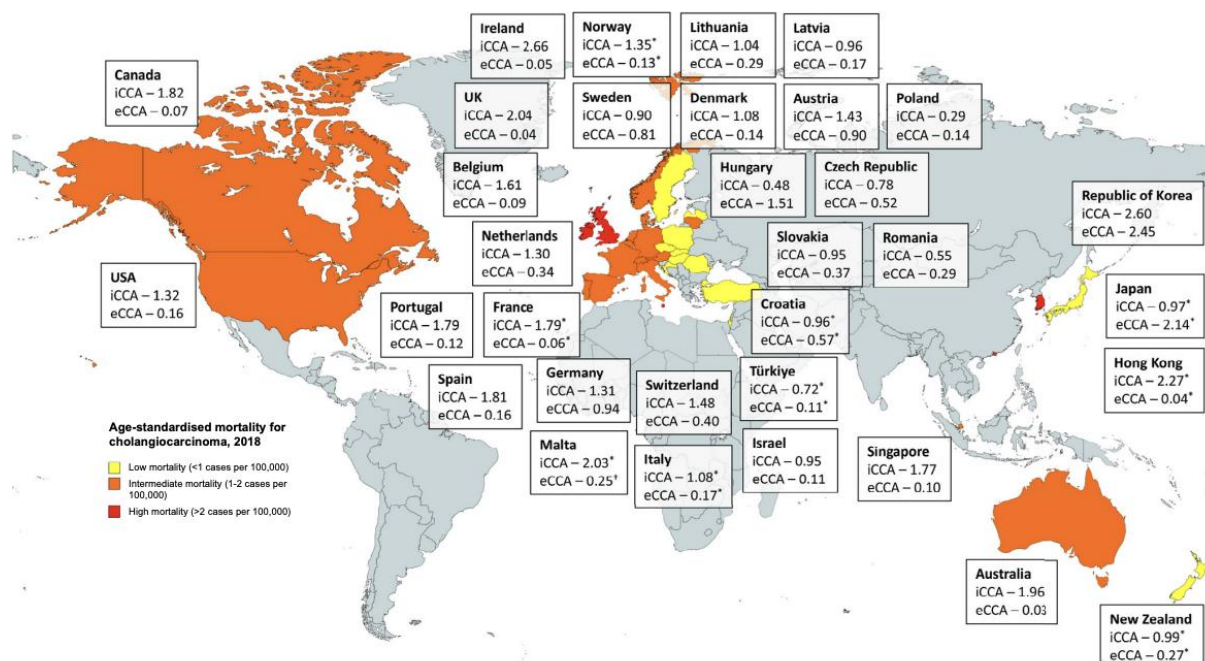
W badaniach epidemiologicznych konsekwentnie odnotowuje się wzrost standaryzowanych względem wieku wskaźników śmiertelności dla iCCA, przy jednoczesnym stabilnym lub malejącym trendzie dla eCCA.

Istotnym ograniczeniem analiz epidemiologicznych dotyczących CCA pozostaje brak dokładnych danych na temat częstości występowania pCCA. Wynika to z faktu, że przez wiele lat w klasyfikacji ICD-10 brakowało kodu dla tej postaci nowotworu. W rezultacie pCCA było najczęściej błędnie klasyfikowane jako iCCA [EASL 2025].

Na poniższym rysunku przedstawiono standaryzowane względem wieku wskaźniki śmiertelności na świecie dla iCCA i eCCA.

Rysunek 2.

Współczynnik śmiertelności standaryzowany względem wieku dla iCCA oraz eCCA na 100 000 osób



*dane z 2016 r.

†dane z 2014 r.

Źródło: EASL 2025

Polska

Według danych KRN nowotwory dróg żółciowych odpowiadają w Polsce za około 1% wszystkich zachorowań onkologicznych i 2,5% zgonów nowotworowych. W samym 2019 roku odnotowano 1 720 nowych przypadków oraz 1 750 zgonów z ich powodu, natomiast świadczenia NFZ związane z leczeniem CCA otrzymało 2 216 chorych [KRN 2023].

Tabela 5.
Wskaźnik zapadalności, chorobowości i śmiertelności na eCCA (C24.0) i iCCA (22.1) w Polsce

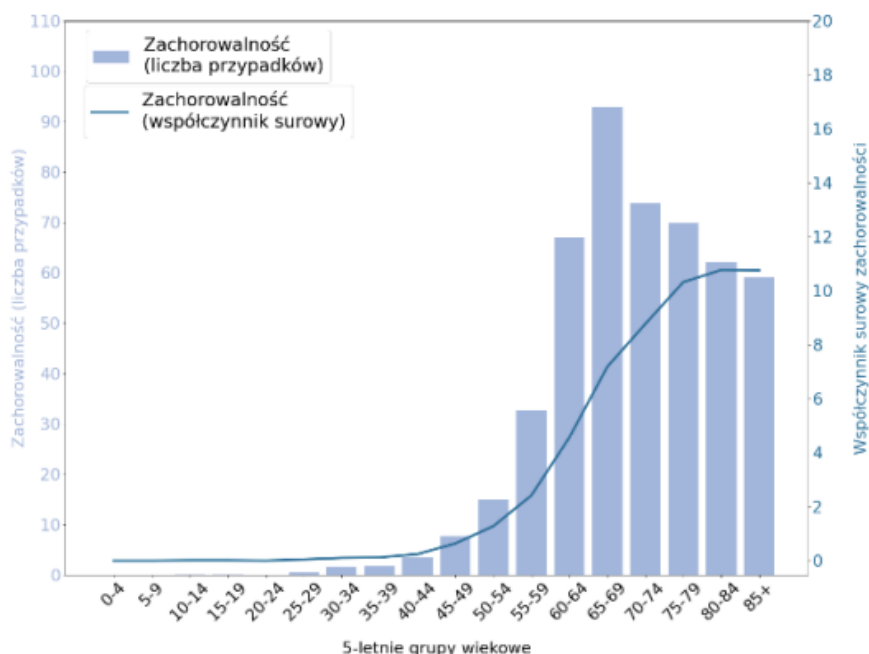
Parametr	Wskaźnik	
	iCCA	eCCA
Wskaźniki w Polsce		
Zapadalność [dane z 2023 r.]	0,7/100 000 osób [Qurashi 2023]	
Liczba chorych w Polsce [dane z 2022 r.]	1 284 chorych [AWA Imfinzi®]	816 chorych [AWA Imfinzi®]
Śmiertelność [dane z 2018 r.]	0,29/100 000 osób [EASL 2025]	0,14/100 000 osób [EASL 2025]

Zapadalność

W 2023 r. standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na CCA w Polsce wynosił 0,7 na 100 000 mieszkańców [Qurashi 2023]. Ryzyko wystąpienia tego nowotworu wzrasta istotnie po 40. roku życia, przy czym aż 85% przypadków CCA rozpoznaje się u osób powyżej 60 lat. Zarówno zapadalność, jak i umieralność rosną wraz z wiekiem [KRN 2023].

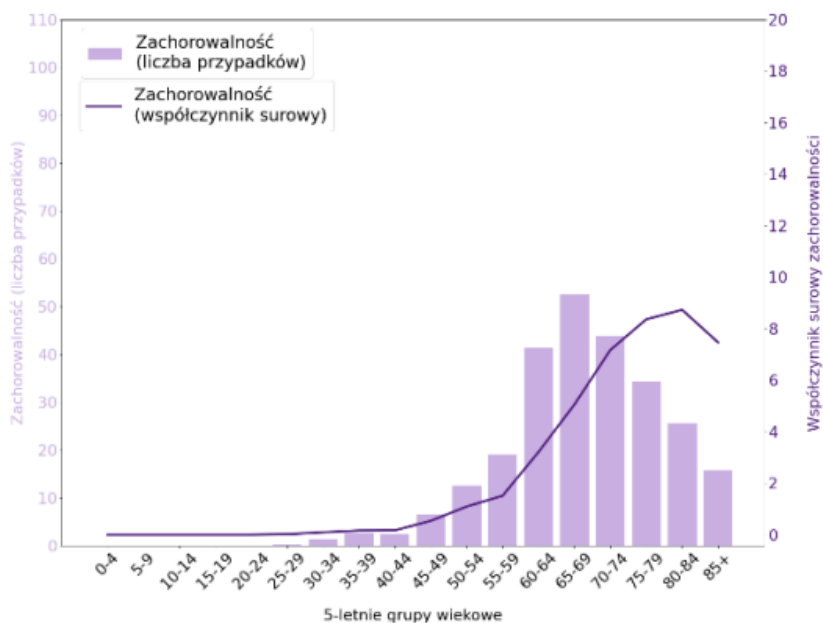
W Polsce w ostatnich dwóch dekadach obserwuje się jednak zmniejszenie liczby zachorowań, szczególnie w populacji kobiet (o ok. 3,2% rocznie), a w mniejszym stopniu również wśród mężczyzn (o ok. 1% rocznie) [KRN 2023]. Na poniższych wykresach przedstawiono szczegółowe dane.

Rysunek 3.
Liczba zachorowań i surowy współczynnik zachorowalności w zależności od wieku wśród kobiet



Źródło: KRN 2023

Rysunek 4.
Liczba zachorowań i surowy współczynnik zachorowalności w zależności od wieku wśród mężczyzn



Źródło: KRN 2023

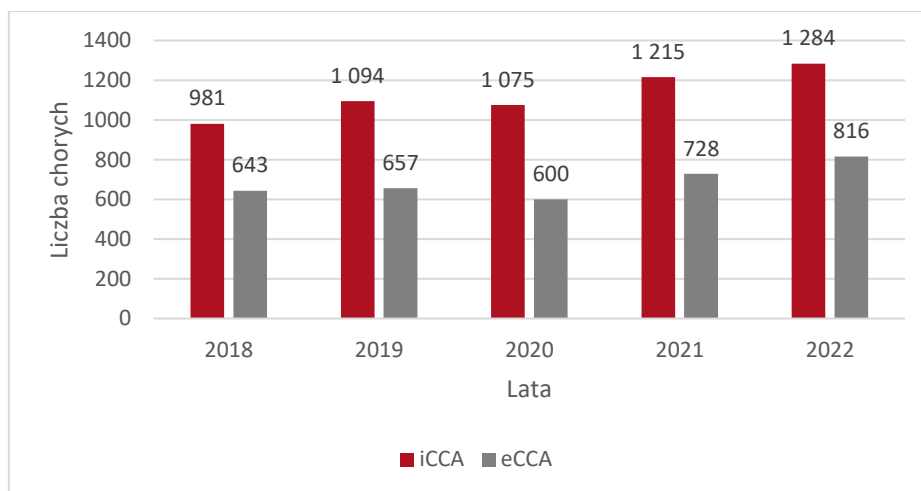
Analizy KRN obejmujące lata 2016-2020 wykazały, że nowotwór wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C22.1) stanowi około 14% wszystkich przypadków raków tej lokalizacji, podczas gdy nowotwór zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C24.0) odpowiada za 9% przypadków. W 17% chorych nie udało się precyzyjnie określić lokalizacji wyjściowej guza (ICD-10: C24.9) [KRN 2023].

Według danych NFZ liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem iCCA lub eCCA rosła od 2018 r., osiągając odpowiednio 1 284 oraz 816 chorych w 2022 r. [AWA Imfinzi®].

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 5.

Liczebność populacji chorych na iCCA oraz eCCA wg danych NFZ



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych AWA Imfinzi®

Śmiertelność

W Polsce śmiertelność z powodu iCCA pozostaje stosunkowo niska i wynosi 0,29/100 000 osób [Esmail 2024, EASL 2025]. Według analiz *Esmail 2024* Polska charakteryzuje się najniższym wskaźnikiem śmiertelności z powodu iCCA spośród badanych krajów.

Wyniki badania *TOPAZ-1* wskazują, że ponad 70% chorych z zaawansowanym CCA nie odpowiada na aktualnie rekomendowaną w Polsce terapię 1. linii (gemcytabina + cisplatyna + durwalumab), refundowaną w ramach Programu Lekowego B.5. Program ten obejmuje chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego (C22.0) oraz raka dróg żółciowych (C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9) [Oh 2022, Obwieszczenie MZ].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA 2026] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na CCA z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją *IDH1 R132*, wcześniej leczonych co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2, 4.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: B.5 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).

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na raka dróg żółciowych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych ostatecznie do dalszej analizy włączono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polskich ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej.

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2023 roku. Ograniczając czas wyszukiwania, pod uwagę wzięto datę rejestracji ivosydenibu (maj 2023 r.) oraz dynamiczny rozwój terapii zaawansowanych na świecie (najnowsze zalecenia prezentują najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy).

Pierwotne wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzono w styczniu 2026 r. Na prośbę AOTMiT, zawartą w piśmie OTAD.4131.11.2026 z dnia 22 lipca 2026 r., 29 lipca 2026 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania. Poniższy opis uzupełniono o najnowsze wytyczne NCCN wydane w marcu 2026 r.

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na raka dróg żółciowych, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z mutacją *IDH1 R132*.

Organizacja ³ i rok wydania	Zakres
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2026 (wersja 1.2026)	Leczenie raka dróg żółciowych
EASL 2025	Leczenie zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych
ESMO 2025	Leczenie raka dróg żółciowych
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Leczenie raka dróg żółciowych
AHS 2023	Leczenie raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego
BSG 2023	Leczenie raka dróg żółciowych
EASL-ILCA 2023	Leczenie wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych
Wytyczne polskie	
Wytyczne polskie 2025	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach dróg żółciowych

Leczenie raka dróg żółciowych zależne jest od stanu zaawansowania choroby. Istotna jest również diagnostyka molekularna, na podstawie, której podejmowane są decyzje o dalszym leczeniu chorego.

Leczenie chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA

Standardową terapią 1. linii u chorych na nieoperacyjnego, zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, wskazywaną przez międzynarodowe wytyczne jest chemioterapia podawana w skojarzeniu z immunoterapią, tj.:

- **durwalumab (DUR) + gemcytabina (GEM) + cisplatyna (CIS)** lub jako opcja alternatywna;
- **pembrolizumab (PEMB) + GEM + CIS** [Wytyczne polskie 2025, EASL 2025, ESMO 2025, NCCN 2026, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, AHS 2023].

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia w 1. linii, **wytyczne kliniczne zalecają przeprowadzenie u chorych profilowania molekularnego, w celu odpowiedniego dostosowania dalszej terapii.** Zalecaną metodą badań molekularnych jest **badanie NGS**

³ AHS – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie; BSG – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; EASL – europejskie stowarzyszenie badań nad wątrobą; EASL-ILCA – europejskie stowarzyszenie badań nad wątrobą i międzynarodowe stowarzyszenie raka wątroby; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; GEMCAD – Hiszpańska Wielodyscyplinarna Grupa ds. Raka Przewodu Pokarmowego; TTD – Grupa ds. Leczenia Guzów Przewodu Pokarmowego; SEOM – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

[Wytyczne polskie 2025]. Wytyczne NCCN 2026 wskazują, iż testowanie można przeprowadzić za pomocą ukierunkowanego testu mutacyjnego lub wielogenowego badania panelowego (MGPT). Dodatkowo ESMO wskazało zasadność wykonywania badań molekularnych przed lub w trakcie leczenia pierwszego rzutu choroby [ESMO 2025].

W sytuacji wykrycia mutacji w genie *IDH1* najnowsze wytyczne jednoznacznie rekomendują zastosowanie **ivosydenibu (IWO)** u chorych, jako leczenia w ≥ 2 . linii. Organizacje wydające zalecenia wskazują na silne rekomendacje dotyczące stosowania IWO we wnioskowanej populacji, a dowody, na podstawie których je wydano są wysokiej jakości (poziom dowodu I, siła/kategoria rekomendacji A) [Wytyczne polskie 2025, ESMO 2025, NCCN 2026, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, EASIL-ILCA 2023].

Schematy klasycznej chemioterapii zalecane są u chorych, u których nie ma wskazania do leczenia celowanego. Zgodnie z wytycznymi preferowaną opcją terapeutyczną u chorych po niepowodzeniu terapii 1. linii jest schemat **FOLFOX**, tj. 5-fluorouracyl (5-FLU) + oksaliplatyna (OXA) + leukoworyna (LEU)⁴ – leczenie niezarejestrowane we wskazaniu CCA [Wytyczne polskie 2025, EASL 2025, ESMO 2025, NCCN 2026, SEOM-GEMCAD-TTD 2025, EASIL-ILCA 2023, AHS 2023].

Dodatkowo, jako alternatywne opcje chemioterapeutyczne w monoterapii lub w skojarzeniu, wymieniane są jako możliwe do rozważenia np. schematy oparte na irynotekanie (IRY), tj. FOLFIRI: 5-FLU + LEU + IRY, 5-FLU + leukoworyna + liposomalny irynotekan, a także GEM, OXA, kapecytabina (KAP) (są to terapie zalecane jako I lub dalsza linia leczenia ogółem u chorych, stosowane pozarejestacyjnie) [EASL 2025, NCCN 2026], Warto zaznaczyć, że nie są to opcje dedykowane populacji z mutacją w genie *IDH1*.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych. W załączniku 10.1.1 umieszczono schematy postępowania terapeutycznego zaprezentowane w poszczególnych dokumentach wytycznych.

⁴ Dane literaturowe wskazują zamiennie kwas folinowy, jak i folinian wapnia. W wytycznych *ESMO 2025* wskazano jednoznacznie na stosowanie leukoworyny, jednak w wytycznych *EASL 2025* i *NCCN 2026* nie określono wszystkich zalecanych składników schematu FOLFOX. W dalszej części analizy przyjęto, że schemat FOLFOX obejmuje leczenie 5-fluorouracylem + oksaliplatyną + leukoworyną.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na CCA⁵

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2026 ⁶	Diagnostyka molekularna (mutacja <i>IDH1</i>): - mutacje <i>IDH1</i> w iCCA występują najczęściej w kodonie 132 (R132X). Testowanie można przeprowadzić za pomocą ukierunkowanego testu mutacyjnego lub wielogenowego badania panelowego, które jest metodą preferowaną w przypadku jednoczesnej oceny innych zmian w materiale genetycznym. Testowanie cfDNA (krążące wolne DNA) również umożliwia wykrywanie mutacji punktowych w <i>IDH1</i>; - zalecane dla chorych na <u>nieoperacyjne lub przerzutowe</u> wewnątrzwątrobowe lub zewnątrzwątrobowe CCA. Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA: 1. linia leczenia – chemioterapia: - CIS + GEM + DUR [kategoria 1] – standard leczenia. Chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia CIS, mogą otrzymać karboplatinę; Leczenie zalecane u chorych w kolejnych liniach leczenia, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem punktu kontrolnego – brakuje danych dotyczących stosowania immunoterapii u chorych wcześniej leczonych inhibitorem punktu kontrolnego; - CIS + GEM + PEMB [kategoria 1]. Leczenie zalecane u chorych w kolejnych liniach leczenia, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem punktu kontrolnego – brakuje danych dotyczących stosowania immunoterapii u chorych wcześniej leczonych inhibitorem punktu kontrolnego; - pozostałe opcje leczenia w 1. linii: FOLFOX, GEM + CIS [kategoria 1], KAP + OXA, GEM + PAK związany z albuminą, GEM + KAP, GEM + OXA, 5-FLU, KAP, GEM; 1. linia leczenia – leczenie celowane (uzasadnione przypadki u chorych z potwierdzonymi mutacjami): - chorzy z fuzją genu <i>NTRK</i>: entrektylib / larotrektylib / repotrektylib; - nowotwory z wysoką niestabilnością molekularną (MSI-H) / niedoborem systemu naprawy niezgodności (dMMR): pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne); - nowotwory z wysokim obciążeniem mutacjami (TMB-H): niwolumab + ipilimumab [kategoria 2B]; - nowotwory wykazujące fuzję genu <i>RET</i>: pralsetynib [kategoria 2B] / selpercatynib [kategoria 2B]; - nowotwory z fuzją genu <i>NRG1</i>: zenokutuzumab-zbco [kategoria 2B]; 2. linia leczenia chorzy ogółem: - FOLFOX – standard leczenia;

⁵ Przedstawiono wyłącznie wytyczne dot. raka dróg żółciowych

⁶ Wszystkie zalecenia zostały przypisane do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- o pozostałe opcje leczenia w 2. linii: FOLFIRI (5-fluoracyl + irynotekan + leukoworyna); 5-fluoracyl+leukoworyna+liposomalny irynotekan [kategoria 2B]; regorafenib [kategoria 2B], można rozważyć zastosowanie terapii celowanych w ramach 1. linii leczenia choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej (opisane powyżej), niwolumab [kategoria 2B] – w uzasadnionych przypadkach; • <u>2. linia leczenia (po progresji co najmniej 1 wcześniejszej linii terapii ogólnoustrojowej) – leczenie celowane:</u> - o <u>iwosydenib – chorzy z mutacją <i>IDH1</i> [kategoria 1]:</u> - o entrectynib / larotrectynib / repotrectynib – chorzy z fuzją genu <i>NTRK</i>; - o pemigatynib / futybatynib (preferowane) lub erdafitynib – chorzy z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i>; - o PEMB (ograniczone dane kliniczne; brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego) / dostarlimab-gxly [kategoria 2B; brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego] – chorzy z MSI-H/dMMR⁷; - o niwolumab + ipilimumab (brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego)⁸ / pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne) – chorzy z TMB-H (podskórny pembrolizumab z berahialuronidazą alfa-pmph może zastępować pembrolizumab i.v.); - o dabrafenib + trametynib – chorzy z mutacją <i>BRAF</i> V600E; - o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+); trastuzumab + pertuzumab; tucatinib + trastuzumab (zatwierdzony lek biopodobny może być zamiennikiem trastuzumabu), zanidatamab-hrii (IHC3+) – chorzy z nowotworami <i>HER2</i>-dodatnimi; - o selpercatinib [kategoria 2A], pralsetynib [kategoria 2B] – chorzy z fuzją genu <i>RET</i>; - o adagrasib – chorzy z mutacją <i>KRAS</i> G12C; - o zenokutuzumab-zbco – chorzy z fuzją genu <i>NRG1</i>. • Pozostałe zalecenia dotyczące leczenia chorych na CCA: • terapia adjuwantowa (stosowana do 6 miesięcy): KAP (leczenie preferowane) [kategoria 1]; • pozostałe opcje leczenia: GEM + KAP, GEM + CIS, 5-FLU + leukoworyna, GEM; • terapie stosowane w skojarzeniu z radioterapią: 5-FLU, KAP; • leczenie miejscowo-regionalne i chirurgiczne: - o u chorych na iCCA niekwalifikujących się do leczenia radykalnego lub w celu zmniejszenia stopnia zaawansowania choroby i umożliwienia zastosowania innych metod leczenia: ablacja – w przypadku małych, pojedynczych guzów (<3 cm); terapie dotętnicze w skojarzeniu z leczeniem ogólnoustrojowym – u wybranych chorych z ograniczoną chorobą pozawątrobową (węzeł chłonny węzły <3 cm lub <5 guzków płucnych, każdy <1 cm); radioterapia – w leczeniu guzów niezależnie od lokalizacji, w tym choroby nieoperacyjnej, a paliatywnie również guza pierwotnego i przerzutów; chemioterapia infuzyjna do tętnicy wątrobowej, z chemioterapią ogólnoustrojową lub bez niej – w ramach badań klinicznych lub w doświadczonych ośrodkach u starannie wyselekcjonowanych chorych; resekcja wątroby z uzyskaniem ujemnych marginesów – u chorych z chorobą potencjalnie operacyjną.

⁷ Leczenie zalecane przy nowotworach nawracających lub zaawansowanych z progresją w czasie lub po wcześniejszym leczeniu, dla których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia

⁸ Dla chorych opornych na standardowe leczenie lub dla których nie są dostępne standardowe opcje leczenia

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
EASL 2025	<u>Diagnostyka molekularna:</u> - chorzy powinni zostać poddani profilowaniu molekularnemu w celu odpowiedniego dostosowania terapii oraz wsparcia we włączeniu do badań klinicznych [LoE 2, silna rekomendacja, silny konsensus]. Mutacja w genie <i>IDH1</i> występuje rzadko u chorych z eCCA. <u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym eCCA:</u> - chemioterapia GEM + CIS w skojarzeniu z DUR lub PEMB powinna być uznana za standard opieki w leczeniu ogólnoustrojowym pierwszego rzutu [LoE 2, silna rekomendacja, konsensus]; - FOLFOX zalecany jako kolejna linia terapii ogólnoustrojowej dla chorych z zaawansowanym eCCA (u których nie wykryto mutacji), u których stwierdzono progresję choroby podczas terapii pierwszego rzutu [LoE 2, silna rekomendacja, konsensus]; - alternatywą do rozważenia są opcje terapeutyczne oparte na irynotekanie, np. FOLFIRI (na podstawie danych z badań fazy II) [LoE 2, silna rekomendacja, konsensus]. <u>Pozostałe zalecenia dotyczące leczenia chorych na eCCA:</u> - chorzy z miejscowym pCCA powinni być poddani resekcji chirurgicznej z pełną resekcją zmian (R0) z akceptowalnym ryzykiem śmiertelności pooperacyjnej [LoE2, Silna rekomendacja, silny konsensus]. - u chorych z pCCA z zajęciem węzłów chłonnych (N1) resekcja chirurgiczna może być zalecana tylko wtedy, gdy zmiany są ograniczone do węzłów chłonnych okołowęzkowych, a przewidywana śmiertelność pooperacyjna jest akceptowalna [LoE 3, słaba rekomendacja, silny konsensus]. - wybrani chorzy z (podejrzeniem) pCCA mogą zostać poddani rekonstrukcji żyły wrotnej lub tętnic, jeśli jest to wymagane do osiągnięcia resekcji R0 [LoE 3, słaba rekomendacja, silny konsensus]. - neoadjuwantowa chemioradioterapia poprzedzona przeszczepieniem wątroby może być rozważona u wybranych chorych z wczesnym stadium (T1-2, mniejszym niż 3 cm, N0, M0) nieoperacyjnym pCCA [LoE 3, słaba rekomendacja, silny konsensus]. - kapecytabina w formie leczenia adjuwantowego powinna być oferowana chorym po resekcji inwazyjnego (z wyłączeniem raka <i>in situ</i>) eCCA niezależnie od statusu T, N i marginesu resekcji [LoE 2, silna rekomendacja, konsensus]. - chemioradioterapia nie może być rutynowo zalecana po resekcji R0/R1 eCCA, ale może być rozważona u indywidualnych chorych z eCCA, zwłaszcza w sytuacji R1 [LoE 3, słaba rekomendacja, konsensus].
ESMO 2025	Profilowanie molekularne jest zalecane w przypadku rozpoczęcia leczenia systemowego pierwszego rzutu u chorych z miejscowo zaawansowaną, zaawansowaną lub przerzutową chorobą, szczególnie u tych, u których występuje wysokie ryzyko progresji lub nawrotu [I, A]. Profilowanie molekularne powinno być przeprowadzone przed lub w trakcie terapii pierwszego rzutu. <u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA:</u> 1. linia leczenia: - CIS + GEM + DUR [I, A]; - CIS + GEM + PEMB [I, A]; - operacja ratunkowa lub leczenie miejscowe powinny być rozważone u chorych odpowiadających na leczenie, którzy początkowo mieli chorobę nieoperacyjną [III, A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	2. linia leczenia chorych ogółem niekwalifikujący się do leczenia celowanego: - FOLFOX – standard leczenia [I, A; MCBS: 1 – wskazanie raka dróg żółciowych pozarejestacyjne]; 5-FLU ± irynotekan – leczenie alternatywne [II, C]; <u>2. linia leczenia – leczenie celowane (po progresji co najmniej 1 wcześniejszej linii terapii ogólnoustrojowej):</u> <u>iwosydenib – chorzy z mutacją <i>IDH1</i> [I, A; MCBS: 2; ESCAT: I-A];</u> - pemigatynib, futybatynib – chorzy z fuzją genu <i>FGFR2</i> [III, A; MCBS: 2/3; ESCAT: I-B]; - dabrafenib + trametinib – chorzy z fuzją <i>BRAF</i> [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-B]; - PEMB – chorzy z MSI-H / dMMR oraz progresją lub nietolerancją wcześniejszego leczenia [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]; - trastuzumab+deruksytekan lub zanidatamab – chorzy z nadekspresją i/lub amplifikacją <i>HER2</i> [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]; - inhibitory polimerazy poli (ADP-rybozy) – chorzy z mutacjami w genie <i>BRCA1/2</i> lub genie <i>PALB2</i> [V, B; ESCAT: II-A]; - inhibitory <i>NTRK</i> (entrektytib, larotrektytib, repotrektytib) – chorzy z fuzjami <i>NTRK</i> [entrektytib i larotrektytib: III, A; MCBS: 3, repotrektytib: III, A; dla wszystkich ESCAT: I-C]; - selperkatynib – chorzy z fuzją <i>RET</i> [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C].
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	<u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA:</u> 1. linia leczenia: CIS i GEM z skojarzeniu z inhibitorami punktów kontrolnych: - CIS + GEM + DUR [I, A]; - CIS + GEM + PEMB [I, A]; - Monoterapia GEM [I, A], lub skojarzenie GEM z OXA jako alternatywa [II, A] – w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii lub CIS; 2. linia leczenia chorych ogółem niekwalifikujący się do leczenia celowanego: - FOLFOX – standard leczenia [I, A]; - monoterapia fluoropirymidynami (5-FLU/LEU lub KAP), lub monoterapia tradycyjnym irinotekaniem – brak kwalifikacji do leczenia skojarzonego [II, B]; - FOLFIRI – można rozważyć w wyjątkowo wyselekcjonowanych przypadkach chorych [II, C]. <u>2. linia leczenia – leczenie celowane (po progresji co najmniej 1 wcześniejszej linii terapii ogólnoustrojowej):</u> <u>iwosydenib – chorzy z CCA i mutacją <i>IDH1</i> [I, A];</u> - inhibitory FGFR (pemigatynib i futybatynib) – chorzy z fuzjami <i>FGFR2</i> [III, A]; - dabrafenib + trametinib – chorzy z mutacją <i>BRAF V600E</i> [III, A]; - PEMB chorzy z MSI-H/dMMR, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia niezawierającego inhibitorów punktów kontrolnych [III, A]. Może być również stosowany w przypadku wysokiego TMB (TMB >10 mutacji/Mb) [IV, A]; - inhibitory <i>NTRK</i> (entrektytib lub larotrektytib) – chorzy z fuzjami <i>NTRK</i>, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]; - terapię ukierunkowaną na <i>HER2</i> (trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab + deruksytekan, zanidatamab) – chorzy z nadekspresją lub amplifikacją <i>HER2</i>, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]; - selperkatynib – chorzy z fuzjami <i>RET</i>, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]; - jako opcję leczenia można rozważyć udział w badaniach klinicznych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
AHS 2023	<u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA:</u> - chemioterapia CIS + GEM w skojarzeniu z DUR (8 cykli), a następnie monoterapia DUR – leczenie z wyboru [Poziom dowodów I, Siła rekomendacji A]; - alternatywnie CIS + GEM [Poziom dowodów I]; - FOLFOX [Poziom dowodów I, Siła rekomendacji A] lub monoterapia fluoropirymidyną [Poziom dowodów II, Siła rekomendacji A] zalecany dla chorych jako terapia II rzutu. <u>Leczenie celowane – chorzy z progresją po leczeniu pierwszego rzutu⁹:</u> - pemigatynib – chorzy z fuzją lub inną rearanżacją <i>FGFR2</i> [Poziom dowodów III]. Pozostałe zalecenia dotyczące leczenia chorych na CCA: - chorzy operacyjni – resekcja w zależności od rozległości zmian nowotworowych; - KAP jako leczenie po resekcji chirurgicznej u chorych na CCA; - chorzy nieoperacyjni - można rozważyć radioterapię lub operację paliatywną lub założyć stent w przypadku niedrożności dróg żółciowych.
BSG 2023	<u>Diagnostyka molekularna:</u> Chorych na CCA należy poddać analizie molekularnej¹⁰, w celu doboru odpowiedniej terapii, co powinno zostać przeanalizowane przez doświadczonych lekarzy [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodu]. <u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA:</u> - chemioterapia CIS + GEM – jako terapia 1. linii u chorych na zaawansowanego raka dróg żółciowych, opcjonalnie w skojarzeniu z immunoterapią (jeśli jest zatwierdzona i dostępna, biorąc pod uwagę zakres korzyści i ryzyka) [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; - terapia skojarzona – zalecana u chorych w odpowiednim stanie sprawności po niepowodzeniu 1. linii terapii (w szczególności przy braku terapii celowanej) [umiarkowana rekomendacja, wysoka jakość dowodu]. Pozostałe zalecenia dotyczące leczenia chorych na CCA: - chemioterapia adjuwantowa KAP – chorzy po zabiegu chirurgicznym na CCA (24 tyg.) [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; - chemioterapia neoadjuwantowa – nie jest zalecana jako rutynowa praktyka u chorych na operacyjny CCA [silna rekomendacja, niska jakość dowodu]

⁹wytyczne AHS 2023 nie zawierają opisu zaleceń w odniesieniu do innych mutacji genowych u chorych na CCA, w tym chorych z mutacją w genie *IDH1*

¹⁰ autorzy wytycznych BSG 2023 wydali rekomendację dotyczącą wykonywania badań molekularnych na podstawie opisanych badań m.in. dla iwosydenibu (mutacje *IDH1*). Wytyczne nie zawierają opisu zaleceń w odniesieniu do terapii chorych z mutacjami genowymi, w tym chorych z mutacją w genie *IDH1*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- chemioradioterapia adjuwantowa – warto rozważyć u chorych z pozawątrobowym CCA lub rakiem pęcherzyka żółciowego, u których stwierdzono mikroskopowo dodatni margines resekcji chirurgicznej, uwzględniając potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka [umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; - stereotaktyczna radioterapia ciała lub terapia protonowa – należy rozważyć u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym CCA w połączeniu z leczeniem systemowym, z preferencją dla nowoczesnych technik radioterapii [umiarkowana rekomendacja, niska jakość dowodu]; - radioterapia paliatywna – można rozważyć u chorych z objawową chorobą przerzutową [umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; - stereotaktyczna radioterapia ciała – zalecana w przypadku choroby oligometastatycznej [umiarkowana rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; - wspomagająca ablacja radiowa dróg żółciowych i terapia dynamiczna – nie są uznawane za standard opieki w leczeniu paliatywnym chorych z wnątkowym i dystalnym CCA [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; - resekcja R0 – stanowi jedyną opcję leczenia o udowodnionej pełnej skuteczności [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; - przeszczepienie wątroby – u chorych z pCCA i przewlekłą chorobą wątroby (rozmiar guza mniejszy niż 3 cm, brak oznak choroby pozawątrobowej); przeszczepienie w przypadku braku towarzyszącej choroby wątroby jest traktowane jako eksperymentalne [umiarkowana rekomendacja, wysoka jakość dowodu]; - przeszczepienie wątroby – u chorych z iCCA, u których przewlekła choroba wątroby wyklucza możliwość resekcji, powinno być rozpatrywane w ramach prospektywnego krajowego protokołu, z bieżącym monitorowaniem oraz dostosowywaniem kryteriów dotyczących rozmiaru guza [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodu]; - terapia neoadjuwantowa – wykazuje efektywność w kontrolowaniu choroby oraz w identyfikacji chorych, którzy mogą osiągnąć największe korzyści z przeszczepienia [umiarkowana rekomendacja, niska jakość dowodu].
EASL-ILCA 2023	<u>Diagnostyka molekularna:</u> Chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu choroby powinni być poddani szczegółowym badaniom molekularnym w momencie rozpoznania [LoE5, słaba rekomendacja, konsensus] <u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym iCCA:</u> - chemioterapia GEM + CIS ± DUR – chorzy na nieoperacyjnego iCCA i dobrym stanem sprawności (wynik ECOG ≤ 2) [LoE1, silna rekomendacja, silny konsensus]; - GEM w monoterapii lub w skojarzeniu z S-1 – chorzy na iCCA z gorszym stanem sprawności (np. ECOG 2), terapia charakteryzuje się porównywalną skutecznością i mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu do CIS + GEM [LoE2, słaba rekomendacja, konsensus]; - FOLFOX zalecany dla chorych na iCCA jako terapia II rzutu w dobrym stanie sprawności z progresją choroby podczas terapii pierwszego rzutu [LoE2, silna rekomendacja, konsensus]; <u>Leczenie celowane – chorzy z progresją po leczeniu pierwszego rzutu:</u> <u>iwosydenib – zalecany dla chorych na iCCA z mutacjami <i>IDH1</i> w dobrym stanie ogólnym [LoE2, silna rekomendacja, konsensus];</u> - inhibitory <i>FGFR</i> – zalecane dla chorych na iCCA z fuzjami genu <i>FGFR2</i> lub innymi rearanżacjami [LoE2, silna rekomendacja, silny konsensus];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- leki blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego – chorzy na iCCA z dMMR / MSI-H w dobrym stanie sprawności, którzy nie otrzymywali DUR w pierwszym rzucie [LoE2, silna rekomendacja, konsensus]; Pozostałe zalecenia dotyczące leczenia chorych na iCCA: - resekcja wątroby – u wybranych chorych na wieloogniskowe, jedноплатowe iCCA [LoE4, słaba rekomendacja, konsensus]. Brak dowodów, by zastąpić leczenie miejscowo-regionalne i/lub ogólnoustrojowe resekcją u chorych na iCCA z makroskopowym zajęciem naczyń wątroby [LoE4, brak rekomendacji, konsensus]; - przeszczepienie wątroby – opcja leczenia u chorych w ramach badań klinicznych we wczesnym stadium iCCA (≤ 3 cm) w przebiegu marskości wątroby [LoE4, słaba rekomendacja, konsensus], w miejscowo zaawansowanym iCCA nie powinno być wykonywane poza badaniami klinicznymi [LoE4, słaba rekomendacja, konsensus]; - zabiegi przełtętnicze (selektywna radioterapia wewnętrzna, chemoembolizacja, chemioterapia wewnątrztętnicza) – alternatywne leczenie dla wybranych chorych nieoperacyjnych [LoE4, słaba rekomendacja, konsensus]; - ablacja termiczna u chorych nieoperacyjnych lub nieoperacyjnych z pojedynczą zmianą iCCA < 2 cm [LoE4, słabe zalecenie, konsensus]; terapia radiacyjna zewnętrzną wiązką ablacijną jako alternatywa do terapii ogólnoustrojowej – niemożliwe jest wydanie zalecenia dla chorych na nieoperacyjnego iCCA, ograniczonego do wątroby (w związku z ograniczonymi dowodami) [LoE4, brak rekomendacji, konsensus]; - neoadjuwantowa chemioterapia ogólnoustrojowa – stanowi alternatywę u chorych z technicznie trudną, operacyjną chorobą (możliwość osiągnięcia resekcji R1) [LoE4, słaba rekomendacja, konsensus]; doustna fluoropirymidyną (KAP lub S-1 [tegafur + 5-chloro-2,4-dihydroksypirydyna + oksonian potasu], terapia trwa 6 miesięcy) – chorzy po radykalnej resekcji iCCA [LoE2, silna rekomendacja, silny konsensus].
Wytyczne polskie	
Wytyczne polskie 2025	<u>Diagnostyka molekularna:</u> - kompleksowe badanie molekularne powinno być wykonane u chorych na miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego CCA, będących kandydatami do stosowania odpowiednich leków [II, C]; - zastosowanie NGS jest techniką preferowaną w stosunku do analiz jednogenowych [IV, B]. <u>Systemowe leczenie uzupełniające</u> <u>Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA:</u> <u>1. linia leczenia – chemioterapia:</u> - chemioterapia GEM + CIS (optymalnie ze skojarzeniem z DUR lub PEMB) – standardowe leczenie pierwszej linii chorych bez przeciwwskazań [I, A]; - u chorych z przeciwwskazaniami do CIS można zastosować OXA [I, C]; - u chorych niekwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii można zastosować monoterapię GEM [III, B]; <u>2. linia leczenia – chemioterapia:</u> - FOLFOX – standardowa terapia 2. linii, niezależnie od obecności biomarkerów [I, A]; <u>2. i kolejna linia leczenia – leczenie celowane:</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- o <u>iwosydenib – chorzy ze stwierdzoną mutacją <i>IDH1</i> [I, A];</u> - o pemigatynib lub futibatynib – chorzy ze stwierdzoną obecnością fuzji/rearanżacji <i>FGFR2</i> [II, A]; - o inhibitory <i>NTRK</i> – chorzy z fuzją <i>NTRK1/2/3NTRK1/2/3</i> [II, B]; - o pembrolizumab – chorzy z dużym stopniem MSI lub dMMR [II, B]; - o leki ukierunkowane na inne cele molekularne pozostają opcją w przypadku wyczerpania dostępnego leczenia, ale decyzja odnośnie ich wykorzystania powinna być indywidualna i uzależniona od dostępności oraz bilansu potencjalnych korzyści i toksyczności [II, C]; - o wobec ograniczonych możliwości postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia zawsze należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badań klinicznych [IV, A]. <u>Pozostałe zalecenia dotyczące leczenia chorych na CCA:</u> • u chorych na iCCA/eCCA po resekcji należy rozważyć zastosowanie uzupełniającej chemioterapii kapecytabiną [I, C]; • u chorych na iCCA po resekcji R1 lub z przerzutami do węzłów chłonnych, bez progresji po pooperacyjnej chemioterapii, można rozważyć radiochemioterapię [III, C]; • u chorych na eCCA po resekcji R1, bez progresji po pooperacyjnej chemioterapii, należy rozważyć radiochemioterapię [II, B]; • u chorych na eCCA z przerzutami do węzłów chłonnych, po resekcji radykalnej, bez progresji po pooperacyjnej chemioterapii, można rozważyć radiochemioterapię [III, C]; • u chorych na nieoperacyjnego lub nawrotowego iCCA ograniczonego do wątroby, bez progresji po chemioterapii, należy rozważyć SBRT [II, C]; • u chorych na nieoperacyjnego lub nawrotowego iCCA, bez progresji po chemioterapii, można rozważyć radiochemioterapię lub radioterapię, jeżeli możliwe jest podanie adekwatnej dawki radioterapii [IV, C]; • u chorych na nieoperacyjnego lub nawrotowego eCCA nie zaleca się rutynowego stosowania definitywnej radioterapii [II, stosowanie nie jest zalecane]; • u chorych na zaawansowanego eCCA leczonych paliatywnie, po drenażu przezskórnym lub endoskopowym stentowaniu dróg żółciowych, należy rozważyć brachyterapię wewnątrrzprzewodową [II, C] i/lub paliatywną teleradioterapię [III, C].

Skróty: ADP – adenozy-5'-difosforan; cfDNA – krążące wolne DNA; dMMR – niedobór systemu naprawy niezgodności; ECOG – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych; ESCAT – skala kliniczna wykonalności celów molekularnych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej; IHC – immunohistochemia; MCBS – skala korzyści klinicznej Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej; MSI – niestabilność mikrosatelitarna; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna; PAK – paklitaksel; S-1 – tegafur + 5-chloro-2,4-dihydroksypirydyna + oksonian potasu; SBRT – radioterapia stereotaktyczna; TMB-H – duże obciążenie guza mutacjami

Wyjaśnienia dotyczące siły rekomendacji i poziomu dowodów zamieszczono w załączniku 10.1.2

4.2. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii wymienionych w polskich i zagranicznych wytycznych w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) obecnie, wśród wymienionych opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne, w Polsce ze środków publicznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją *IDH1 R132* u chorych leczonych co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową finansowane są:

- 5-fluorouracyl;
- oksaliplatyna;
- leukoworyna;
- irynotekan;
- kapecytabina;
- cisplatyna;
- gemcytabina;
- durwalumab.

Powyższe leki mogą być stosowane w monoterapii (5-FLU, OXA, KAP, GEM) lub w skojarzeniu.

Warto sprecyzować, że żadna substancja z katalogu chemioterapii nie jest zarejestrowana w populacji chorych na CCA.

W ramach Programu lekowego B.5 finansowana jest terapia dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Leczenie polega na zastosowaniu DUR w skojarzeniu z GEM + CIS, które są dostępne w ramach katalogu C. Do udziału kwalifikowani są chorzy, którzy dotąd nie otrzymywali systemowego leczenia onkologicznego, jak również osoby, u których nastąpił nawrót nowotworu po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym o charakterze radykalnym – niezależnie od tego, czy stosowano po operacji chemioterapię uzupełniającą. Finansowana jest również monoterapia pemigatynibem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, ze stwierdzoną fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Obecnie dla chorych na CCA z mutacją *IDH1 R132* w ramach ≥ 2 . linii leczenia nie jest finansowana żadna terapia celowana.

W Polsce, w przypadku chorych na raka dróg żółciowych, niezależnie od obecności zaburzeń molekularnych jako standardowa opcja w ≥ 2 . linii. leczenia finansowany jest schemat FOLFOX¹¹. Oprócz tego dostępne są inne, mniej preferowane możliwości leczenia, do których zalicza się m.in. schemat FOLFIRI, a także monoterapię lub terapie skojarzone oparte na IRY, KAP, PAK, GEM, CIS lub DUR [EASL 2025, NCCN 2026].

W poniższej tabeli przedstawiono leki wymieniane w wytycznych klinicznych jako potencjalnie zalecane w populacji docelowej oraz ich sposób finansowania w Polsce.

¹¹Skuteczność schematu FOLFOX udowodnioną w badaniu *ABC-06* należałoby uznać za niezadowalającą. Różnica median OS dla schematu FOLFOX względem aktywnej kontroli objawów (grupa kontrolna) w badaniu *ABC-06* wynosiła jedynie 0,9 mies.

Tabela 7.
Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w Polsce

Lek ¹²	Terapia	ZOMZ ¹³	ODP	ICD-10 ¹⁴	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
Iwosydenib (Tibsovo®)	Monoterapia	Niefinansowany w Polsce			m.in. w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją <i>IDH1 R132</i> , którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.
5-fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	FOLFOX	C.26	bezpłatny	C22.1 C24.0 C24.9	w leczeniu wybranych nowotworów złośliwych i chorób m.in. raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka i zaawansowanego raka trzustki (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
	FOLFIRI				
	Monoterapia				
Oksaliplatyna (Oxaliplatin Kabi®)	FOLFOX	C.46.b	bezpłatny	C22.1 C24.0 C24.9	w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
	GEM + OXA				
	OXA + KAP				
	Monoterapia				
Leukoworyna (np. Levofolic®)	FOLFOX	C.0.01	bezpłatny	C22.1 C24.0 C24.9	m.in. w leczeniu cytotoksycznym w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem
	FOLFIRI				
Irynotekan (np. Irinotecan Accord®)	FOLFIRI	C.35	bezpłatny	C22.1	m.in. w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego i odbytnicy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym
	Irynotekan + 5-FLU				

¹² Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

¹³ Wskazano załączniki obejmujące wnioskowaną populację

¹⁴ Wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

Lek ¹²	Terapia	ZOMZ ¹³	ODP	ICD-10 ¹⁴	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
					(brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Liposomalny irynotekan	5-FLU + leukoworyna + liposomalny irynotekan	Brak finansowania w populacji docelowej.			leczenie gruczolaka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-FLU i leukoworyną, u dorosłych chorych z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.
Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	Monoterapia	C.5.b	bezpłatny	C22.1 C24	m.in. w leczeniu pierwszego rzutu u chorych raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
	GEM + KAP				
	KAP + OXA				
Cisplatyna (Cisplatinum Accord®)	GEM + CIS	C.11	bezpłatny	C22.1 C24.0 C24.9	m.in. w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder i płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Gemcytabina (Gemcitabine Accord®)	Monoterapia	C.28	bezpłatny	C22.1 C24	m.in. w leczeniu chorych na gruczolaka trzustki miejscowo zaawansowanego (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
	GEM + PAK				
	GEM + KAP				
	GEM + OXA				
Durwalumab (np. Imfinzi®)	GEM + CIS + DUR	B.5	Bezpłatny	C22.1 C23 C24.0 C24.1 C24.8 C24.9	m.in. w leczeniu dorosłych chorych na <u>nieoperacyjnego lub rozsianego raka dróg żółciowych w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia</u>
Pemigatynib (Pemazyre®)	Monoterapia	B.5	Bezpłatny	C22.1 C23 C24.0 C24.1	<u>w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem dróg żółciowych, ze stwierdzoną fuzją lub rearanżacją FGFR2, u których wystąpiła</u>

Lek ¹²	Terapia	ZOMZ ¹³	ODP	ICD-10 ¹⁴	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
				C24.8 C24.9	<u>progresja choroby po przynajmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego</u>
Pembrolizumab (Keytruda®)	GEM + CIS + PEMB	Brak finansowania w populacji docelowej.			<u>m.in. w leczeniu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną</u>
Regorafenib (Stivarga®)	Monoterapia	Brak finansowania w populacji docelowej.			m.in. u dorosłych chorych na przerzutowego raka jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia oraz u chorych na raka wątrobowokomórkowego, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Niwolumab (np. Opdivo®)	Monoterapia	Brak finansowania w populacji docelowej.			m.in. w leczeniu raka nerkowokomórkowego (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)
Paklitaksel (Paclitaxel Kabi®)	GEM + PAK	Brak finansowania w populacji docelowej.			m.in. w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika w skojarzeniu z cisplatyną (brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)

Kolor zielony oznacza terapie finansowane w Polsce w populacji docelowej, kolor czerwony i szary oznacza brak finansowania w populacji docelowej lub w Polsce.

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia; ODP – poziom odpłatności

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* [Obwieszczenie MZ] i odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych

4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Program lekowy B.5

W Polsce chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA mają dostęp do terapii ogólnoustrojowej w pierwszej linii leczenia w ramach Programu lekowego B.5: Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C 23, C 24.0, C 24.1, C 24.8, C 24.9) [Obwieszczenie MZ].

W ramach programu lekowego stosowane jest leczenie DUR w skojarzeniu z chemioterapią GEM + CIS. Do programu włączani są chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii ogólnoustrojowej w stadium zaawansowanym, a także ci, u których odnotowano nawrót choroby po zabiegu chirurgicznym przeprowadzonym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej). Leczenie skojarzone CIS + GEM może być podawane przez maksymalnie 8 cykli, z których każdy trwa 21 dni. Następnie chory przechodzi na leczenie podtrzymujące DUR w monoterapii [Obwieszczenie MZ].

Od 1 kwietnia 2026 roku w ramach Programu lekowego B.5 finansowaniem objęto również monoterapię pemigatynibem w ≥ 2 . linii leczenia w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, ze stwierdzoną fuzją lub rearanżacją *FGFR2* [Obwieszczenie MZ].

Leczenie w ramach Programu lekowego B.5 trwa do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu z programu, zgodnie z następującymi kryteriami: progresja choroby, pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu, wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności lub nietolerancji terapii, wystąpienie chorób lub stanów uniemożliwiających prowadzenie leczenia, pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według ECOG, okres ciąży lub karmienia piersią, a także nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich [Obwieszczenie MZ].

5. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

5.1. Obciążenie chorobą

Rak dróg żółciowych to rzadki nowotwór o agresywnym przebiegu z niekorzystnym rokowaniem. Występuje najczęściej po 40. r.ż., przy czym większość przypadków rozpoznaje się powyżej 60 r.ż. [KRN 2023]. Choroba ta jest mało znana w populacji, a objawy są niespecyficzne i pojawiają się najczęściej w zaawansowanym stadium [Blechacz 2017]. Dlatego też rozpoznanie następuje późno, a przeżywalność jest ograniczona [Bibeau 2024].

Jedyną uznaną za dającą szansę całkowitego wyleczenia CCA formą leczenia jest resekcja chirurgiczna guza [Mavros 2014]. Jednakże rozpoznanie choroby w stadium zaawansowanym może skutkować brakiem możliwości przeprowadzenia zabiegu. Zgodnie z danymi literaturowymi resekcja wykonywana jest zaledwie u 25% chorych [Blechacz 2017]. W Polsce leczenie nowotworów dróg żółciowych rozpoczyna się w uogólnionym stadium zaawansowania niemal u połowy chorych [KRN 2023]. Zgon w czasie 1 roku od rozpoznania wystąpił aż u 63% chorych w 2020 roku w Polsce, natomiast w czasie 2 lat od rozpoznania zgon odnotowano u 15% chorych. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi ok. 9-10% [KRN 2023, TLI 2024]. Nawrót w czasie ok. 2 lat od zabiegu dotyczy aż 70% chorych poddanych radykalnej resekcji chirurgicznej [KRN 2023].

Zatem chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA muszą mierzyć się z problemem szybko rozwijającej się, ciężkiej choroby o niepomyślnym rokowaniu. Dodatkowo, biorąc pod uwagę pogorszone rokowanie u chorych wynikające z obecności mutacji *IDH1*, kluczowe jest wdrożenie odpowiedniej terapii celowanej jak najszybciej [Chamberlain 2021, Rimini 2023].

Obecność zaawansowanego CCA wpływa istotnie na obniżenie jakości życia. Wykazano niższą jakość życia skorygowaną o zdrowie u chorych na CCA w porównaniu z osobami chorującymi na raka piersi lub głowy i szyi [Somjaivong 2011]. Występowanie objawów takich jak ból brzucha, żółtaczka mechaniczna, niestrawność, utrata masy ciała i zmęczenie, znacząco ograniczają codzienne funkcjonowanie chorego. Chorzy na CCA zgłaszają problemy np. z samodzielnym ubieraniem czy przyjmowaniem posiłków. Powikłania wątrobowe prowadzą dodatkowo do interwencji takich jak np. drenaż dróg żółciowych oraz konieczności

prowadzenia specjalistycznej diety [Menon 2024, O'Connor 2020]. Prawie 70% chorych uważa, że objawy CCA mają znaczący lub bardzo duży wpływ na ich codzienne funkcjonowanie [Bibeau 2024].

Zmęczenie i brak energii to częste skutki leczenia CCA, które mogą utrzymywać się także po zakończeniu terapii. Dotyczy to nawet 9 na 10 chorych. Kolejnym częstym objawem jest ból [NHS 2024].

Obciążenie chorobą wiąże się również ze stosowanym intensywnym leczeniem. **Obecnie w Polsce, w co najmniej drugiej linii leczenia, objęte refundacją są wyłącznie chemioterapeutyki nieposiadające rejestracji do leczenia CCA.** Należą do nich m.in. leki wchodzące w skład schematów FOLFOX, FOLFIRI czy cisplatyna, gemcytabina stosowane w monoterapii [Obwieszczenie MZ]. Skuteczność tych terapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia jest niewielka. Wyniki opublikowanej w 2019 roku metaanalizy 32 badań dotyczących chemioterapii stosowanej w zaawansowanym CCA wynika, że jedynie 9,5% chorych uzyskuje obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), natomiast mediana czasu wolnego od progresji (PFS) i OS wynosi odpowiednio 2,6 oraz 6,5 miesiąca [Ying 2019]. Co więcej, stosowanie schematów klasycznej chemioterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz powikłań o różnym stopniu nasilenia, w tym zdarzeń ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu. Preferowany w drugiej linii schemat leczenia w Polsce i wymieniany przez ekspertów klinicznych jest schemat FOLFOX [Wytyczne polskie 2025]. Zgodnie z danymi z badań klinicznych, stosowanie tego schematu wiąże się z wysokim ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (stopnia 3.-5.). W randomizowanym badaniu *ABC-06* z udziałem chorych z zaawansowanym CCA po niepowodzeniu 1. linii leczenia, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zgłoszono aż u ok. 69% chorych stosujących zmodyfikowany schemat FOLFOX (mFOLFOX) [Lamarca 2021].

W przypadku schematu FOLFOX do najpoważniejszych działań niepożądanych należą ciężkie zakażenia, w tym zakażenia krwi, występujące zwłaszcza w przebiegu neutropenii, ciężkie krwawienia oraz niedokrwistość wymagająca transfuzji krwi. Leczenie to może prowadzić do poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, w szczególności zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca oraz udaru mózgu. Istnieje również ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz ciężkich powikłań neurologicznych, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii, drgawek oraz zaburzeń świadomości. W przebiegu leczenia mogą wystąpić ciężkie uszkodzenia narządowe, obejmujące wątrobę oraz nerki, w tym zespół hemolityczno-mocznicowy wymagający leczenia nerkozastępczego, a także

ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevens-Johnsona. Ponadto u chorych leczonych schematem FOLFOX często obserwuje się objawy ogólne, takie jak znaczne zmęczenie, nudności, wymioty, utrata apetytu oraz objawy neuropatii obwodowej, w tym parestezje i zaburzenia czucia kończyn, które mogą utrzymywać się również po zakończeniu leczenia [Compass Oncology 2025, DCTD 2025].

Warto dodać, iż klasyczna chemioterapia wymaga dożylnego podania w warunkach szpitalnych, co wpływa na pogorszenie komfortu życia chorych oraz zwiększa obciążenie dla ich opiekunów, m.in. ze względu na konieczność organizacji transportu [ChPL Oxaliplatin Kabi®, ChPL Fluorouracil Accord®, ChPL Levofolic®, Bibeau 2024]. Terapia FOLFOX wiąże się z koniecznością hospitalizacji trwającej trzy dni w każdym cyklu leczenia lub odbywania dwóch wizyt ambulatoryjnych: pierwszej – w celu podania leków oraz drugiej – w celu założenia i zdjęcia pompy infuzyjnej z 5-FLU podawanym we wlewie ciągłym [Macmillan 2024]. Zastosowanie doustnego leku mogłoby umożliwić prowadzenie leczenia w warunkach domowych, jednocześnie zwiększając komfort chorych.

Chorzy na CCA intensywnie korzystają z zasobów opieki zdrowotnej, przy czym 38,7% usług medycznych to hospitalizacje (średni czas pobytu: 4,4 dni), a 59,9% to wizyty ambulatoryjne. Pilne hospitalizacje są częste (67,1%), szczególnie wśród starszych chorych (≥ 72 lata) i tych z chorobą przerzutową (73,1%) [Chamberlain 2021, Darba 2021].

Życie z CCA istotnie wpływa na sytuację finansową. Chorzy na CCA doświadczają wysokich strat produktywności, kosztów pośrednich i kosztów medycznych. Koszty usług ambulatoryjnych znacząco przyczyniają się do wyższych wydatków na opiekę zdrowotną, co może powodować lęk i ma związek z pogorszeniem zdrowia oraz jakości życia [Parasuraman 2023, Delgado-Guay 2020, Ramsey 2016]. Kluczowym czynnikiem obniżającym jakość życia (QoL) jest także niepewność i lęk związany z niewielką skutecznością obecnego leczenia oraz działania niepożądane wynikające z terapii [Somjaivong 2011].

Chorzy na CCA doświadczają znaczącego obciążenia psychospołecznego, z wysokim ryzykiem depresji i izolacji społecznej. U 58% chorych raportuje się wpływ depresji na codzienne życie, z czego aż 25% chorych stwierdza, że depresja powoduje bardzo duże trudności [Bibeau 2021].

Ostatnim aspektem, lecz niewątpliwie istotnym jest obciążenie ekonomiczne związane z progresją choroby. Zaawansowany etap choroby prowadzi do długotrwałej absencji w pracy.

Spośród 707 ankietowanych chorych na CCA aż 98% zgłaszało, wpływ choroby na status zatrudnienia, przy czym 37% chorych oceniło ten wpływ na znaczący bądź duży. Co więcej, utrata czasu pracy związana z chorobą wynosiła średnio 16,5% w tygodniu poprzedzającym przeprowadzenie ankiety względem całkowitego czasu pracy [Bibeau 2024].

Natomiast dane literaturowe wskazują, iż koszty bezpośrednie obciążające płatnika publicznego sięgają około 9 477 dolarów miesięcznie. Na podstawie badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w oparciu o dane z lat 2007-2019 wskazano, iż głównymi czynnikami generującymi koszty były hospitalizacje (średnio 3 529 dolarów) oraz koszty ambulatoryjne (średnio 2 212 dolarów), natomiast koszty związane z leczeniem były niższe (średnio 1 058 dolarów) [Chamberlain 2021, Valle 2024].

5.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna

Biorąc pod uwagę obciążenie chorobą, jaką jest CCA, kluczową niezaspokojoną potrzebą medyczną u tej grupy chorych jest **dostęp do skutecznych, ukierunkowanych molekularnie terapii**, umożliwiających poprawę wyników leczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Standardowe leczenie systemowe w 1. linii oparte na GEM + CIS + DUR zapewnia jedynie niewielkie korzyści w zakresie poprawy przeżycia. Mediana OS obserwowana w przedłużeniu badania klinicznego *TOPAZ* dla tej terapii wyniosła 12,9 miesięcy, podczas gdy w ramieniu kontrolnym (GEM + CIS) obserwowano medianę OS wynoszącą 11,3 miesiąca, co przekłada się na różnicę wynoszącą jedynie 1,6 miesiąca. Pomimo włączenia immunoterapii do leczenia 1. linii, rokowanie chorych pozostaje niekorzystne, a blisko 55% chorych otrzymujących GEM + CIS + DUR w 1. linii, w czasie 36 miesięcy obserwacji wymagało rozpoczęcia leczenia w kolejnej linii [Oh 2025].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u chorych z rozpoznaniem CCA w czasie terapii 1. linii lub po niepowodzeniu leczenia w 1. linii zalecane jest wykonanie kompleksowego sekwencjonowania materiału genetycznego metodą NGS. Celem tego badania jest zidentyfikowanie potencjalnych celów molekularnych i kwalifikacji do terapii celowanych. Do niedawna badanie NGS w CCA nie było finansowane ze środków publicznych. Natomiast od 1 lipca 2025 r. wykonywanie badań NGS dla wskazań ICD-10 C22.1 oraz C24 zostało objęte refundacją w Polsce, co istotnie poprawiło dostęp do nowoczesnej diagnostyki molekularnej [Zarządzenie 2025b].

Niemniej jednak pomimo postępu w diagnostyce, identyfikacja mutacji genetycznych – **w tym mutacji genu *IDH1* – nie przekłada się obecnie na realny dostęp do odpowiedniego leczenia celowanego**. W Polsce brak jest refundowanej terapii dedykowanej chorym z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCA z mutacją *IDH1*. Produkt leczniczy Tibsovo® w tym wskazaniu może być finansowany wyłącznie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), przez co umiejscowiony jest jako ostatni w procesie terapeutycznym, tj. po wyczerpaniu standardowych, refundowanych opcji leczenia, w tym chemioterapii schematem FOLFOX [Obwieszczenie MZ, Cybulska-Stopa 2025].

Zgodnie z badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej z 2025 r., przeprowadzonym w Polsce, klinicyści wykorzystują IWO w terapii, właśnie w ramach RDTL, a co za tym idzie głównie w 3. linii leczenia (77% chorych). W 2. linii leczenia dominowało leczenie schematem FOLFOX [Cybulska-Stopa 2025]. Takie umiejscowienie terapii celowanej pozostaje niezgodne z jej profilem klinicznym oraz międzynarodowymi rekomendacjami, a ponadto prowadzi do stosowania leku celowanego (IWO) u chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby i gorszym stanie ogólnym.

Warto podkreślić, iż oferowane terapie z wykorzystaniem chemioterapeutyków, mimo stosunkowo niskich kosztów, oferują wyraźnie ograniczoną skuteczność. 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]. Co więcej, jak wskazano w rozdziale 4.2, schemat FOLFOX nie jest zarejestrowany w leczeniu chorych na CCA, a jego działanie nie jest dopasowane do biologicznej heterogenności nowotworu ani obecności zmian molekularnych o znaczeniu predykcyjnym.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w wytycznych NCCN 2026 około 10-20% chorych na iCCA charakteryzuje się występowaniem mutacji w obrębie genu *IDH1* [NCCN 2026]. Jest to precyzyjnie zdefiniowana, stosunkowo niewielka populacja chorych, u których możliwe jest zastosowanie leczenia celowanego o udokumentowanym mechanizmie działania, ukierunkowanym na molekularną przyczynę choroby.

Biorąc pod uwagę powyższe jako kluczową niezaspokojoną potrzebę medyczną należy wskazać brak dostępu do terapii celowanej, u chorych z wykrytą obecnością mutacji *IDH1*. Sytuacja ta prowadzi do powstania realnej luki terapeutycznej – pomimo dostępności nowoczesnej diagnostyki molekularnej, chorzy mają ograniczoną

możliwość otrzymania leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi.

Zwiększenie dostępu do ivosydenibu w odpowiedniej linii leczenia stanowiłoby istotny krok w kierunku personalizacji terapii, poprawy wyników leczenia oraz racjonalnego wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia.

5.3. Podsumowanie

W populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego CCA, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba wynikająca ze:

Znacznego obciążenia chorobą:

- **Wysoka śmiertelność:** CCA stanowi drugi najczęstszy pierwotny rak wątroby po raku wątrobowokomórkowym (HCC), z rosnącą zapadalnością globalnie, przy czym nawrót choroby występuje w czasie ok. 2 lat po resekcji u 70% chorych. Zgon w czasie 1. roku od rozpoznania wystąpił aż u 63% chorych w 2020 roku w Polsce.
- **Obecność mutacji *IDH1*:** Mutacja *IDH1* stanowi niezależny negatywny czynnik rokowniczy u chorych dla przeżycia całkowitego.
- **Znaczne pogorszenie QoL:** u chorych objawy są niespecyficzne, a częstymi objawami w zaawansowanym CCA są: ból, żółtaczka, niestrawność, utrata masy ciała, zmęczenie. Ponadto, 70% chorych odczuwa duży wpływ objawów na codzienne funkcjonowanie. Powikłania wątrobowe wymagają interwencji (drenaż, specjalna dieta).
- **Obciążenie leczeniem:** obecnie standardowo stosowany w 2. linii leczenia schemat chemioterapeutyczny FOLFOX wymaga hospitalizacji lub wielokrotnych wizyt ambulatoryjnych. Leczenie dożylne pogarsza komfort chorych i zwiększa zależność od opiekunów.
- **Wysokie obciążenie emocjonalne i psychiczne:** chorzy zmagają się z lękiem, niepewnością, depresją i izolacją, co jest związane m.in. z agresywnym przebiegiem choroby i niekorzystnym rokowaniem.
- **Wpływ na status zawodowy i finansowy chorego:** choroba prowadzi do częstej absencji w pracy lub całkowitego jej przerwania (98% chorych zgłasza wpływ choroby

na zatrudnienie). Leczenie wspomagające, żywienie medyczne, transport, opieka stanowią dodatkowe wydatki dla chorego i opiekuna.

Znacznej niezaspokojonej potrzeby medycznej:

- **Niska skuteczność leczenia CCA w 1. linii:** schemat GEM + CIS + DUR nie prowadzi do osiągnięcia trwałej odpowiedzi, a u 55% chorych wymagane jest zastosowanie kolejnej linii leczenia w czasie 36 miesięcy.
- **Brak skutecznych terapii w 2. i kolejnych liniach leczenia:** dostępne chemioterapeutyki (FOLFOX, FOLFIRI, cisplatyna, gemcytabina) **nie są zarejestrowane w leczeniu CCA**, a ich **skuteczność leczenia w 2. linii jest niska**. Różnica median OS dla schematu FOLFOX względem aktywnej kontroli objawów (grupa kontrolna) w badaniu *ABC-06* wynosiła 0,9 mies. Dla pozostałych schematów chemioterapeutycznych brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność w populacji chorych na CCA w zakresie poprawy kluczowych parametrów klinicznych tj. OS czy PFS.
- **Brak dostępu do odpowiednich terapii u osób poddanych testowaniu molekularnego:** sekwencjonowanie genomowe metodą NGS we wskazaniu CCA (m.in. ICD-10 C22.1 i C24) jest refundowane od 1 lipca 2025 r., umożliwiając identyfikację chorych z obecnością mutacji kwalifikujących się do leczenia celowanego. Pomimo dostępności nowoczesnej diagnostyki molekularnej, chorzy mają ograniczoną możliwość otrzymania leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi.
- **Ograniczony dostęp do terapii celowanych u chorych z mutacją *IDH1*:** ivosydenib stanowi jedyną zarejestrowaną terapię celowaną w leczeniu chorych na CCA z mutacją *IDH1*. Terapia ta dostępna jedynie w ramach RDTL, co prowadzi do stosowania IWO u chorych w bardziej zaawansowanym stadium choroby i gorszym stanie ogólnym. Aby osiągnąć najlepszą skuteczność, kluczowym jest zapewnienie terapii w możliwie najwcześniejszym stadium choroby.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, że w populacji chorych na miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna, na którą odpowiedzią może być finansowanie produktu leczniczego Tibsovo® we wnioskowanym wskazaniu.

6. Interwencja – iwosydenib

Produkt leczniczy Tibsovo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4.05.2023 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Les Laboratoires Servier.

Produkt leczniczy Tibsovo® jest stosowany w formie doustnej w postaci tabletek. W 2018 r. lek ten otrzymał status leku sierocego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii. Uzyskanie przez iwosydenib statusu leku sierocego zgodnie z kryteriami EMA/COMP¹⁵ potwierdza, że jest on przeznaczony do leczenia rzadkiej, ciężkiej i zagrażającej życiu choroby, dla której dostępne opcje terapeutyczne są ograniczone, a nowa terapia przynosi istotną korzyść kliniczną w precyzyjnie zdefiniowanej populacji chorych [EMA 2026].

W Polsce produkt leczniczy Tibsovo® jest aktualnie finansowany w ramach Programu lekowego B.114 *Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)*.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Tibsovo®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inhibitory dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH), kod ATC: L01XM02
Status leku sierocego	TAK [EMA 2018]
Postać farmaceutyczna	Niebieska tabletki, o owalnym kształcie, powlekana o długości około 18 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „IVO” po jednej stronie oraz liczbą „250” po drugiej stronie tabletki.
Działanie leku	Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfa-ketoglutaran w 2-hydroksyglutaran, który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania IWO poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-hydroksyglutaranu i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.
Zarejestrowane wskazania	<u>Monoterapia produktem leczniczym Tibsovo® jest wskazana w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją <i>IDH1 R132</i>, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.</u> Produkt leczniczy Tibsovo® w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową

¹⁵ Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych

	z mutacją w genie kodującym <i>IDH1 R132</i> , którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Rak dróg żółciowych</u> 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. <u>Ostra białaczka szpikowa</u> Zalecana dawka to 500 mg IWO (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie IWO należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m² p.c, podawanej dożylnie lub podskórnie, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu. W pierwszym cyklu leczenia azacytydyną należy podać 100% dawki. Zaleca się, aby chorzy byli leczeni przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy chory nie będzie dłużej tolerował leczenia. <u>Sposób podawania</u> Produkt Tibsovo® podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Chorzy nie powinni nic jeść przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu tabletek. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Przed podaniem produktu Tibsovo® u chorych należy potwierdzić mutację <i>IDH1 R132</i> za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	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 unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego podczas leczenia. Nie należy połykać osuszającego żelu krzemionkowego znajdującego się w butelce z tabletkami. 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. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) były: niedokrwistość (D63.0), zmniejszony apetyt (R63.0), neuropatia obwodowa (G63.1), ból głowy (R51), wodobrzusze (R18), biegunka (K52.1), wymioty (R11), nudności (R11), ból brzucha (R10.4), wysypka (R21), zmęczenie (R53), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (R74), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (E80.7).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Tibsovo® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Tibsovo® jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.114 Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0). Dodatkowo produkt leczniczy Tibsovo® jest również finansowany w ramach RDTL we wskazaniu CCA oraz od 22.02.2024 r. w ramach Funduszu Medycznego – <i>Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności (TLI)</i> w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją <i>IDH1 R132</i>, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii [TLI 2024].

Skróty: ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; EMA – Europejska Agencja Leków; p.c – powierzchnia ciała; TLI – technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Tibsovo®*, *Klasyfikacja ICD-10*, *Obwieszczenie MZ*

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania iwosydenibu

6.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu.

Warto zauważyć, że 22.02.2024 r. produkt leczniczy Tibsovo® był poddany ocenie przez AOTMiT w celu oceny zasadności zakwalifikowania go do wykazu technologii lekowych o wysokiej innowacyjności, finansowanych w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Wpis dotyczył wskazania: leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej. Ostatecznie produkt leczniczy nie został włączony na wykaz TLI w 2024 roku.

W raporcie AOTMiT z 2024 roku, przygotowanym na potrzeby oceny Tibsovo® w ramach wykazu TLI, przedstawiono m.in. dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii, identyfikacji niezaspokojonej potrzeby medycznej w Polsce, określenia stopnia obciążenia chorobą oraz możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego. Analiza przeprowadzona w ramach raportu TLI nie obejmowała porównania IWO względem wybranego komparatora (schemat chemioterapii FOLFOX) [TLI 2024].

W raporcie wzięto również pod uwagę schematy terapeutyczne opisane w ówczesnie obowiązujących wytycznych klinicznych. Schematy te nie były ukierunkowane bezpośrednio na oceniane wskazanie. Monoterapia w leczeniu raka dróg żółciowych z mutacją *IDH1* u chorych z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu została wymieniona w raporcie AOTMiT, m.in. na podstawie wytycznych NCCN 2023 oraz ESMO 2022, które rekomendowały zastosowanie IWO w tej populacji [TLI 2024].

Według opinii przedstawicielki Zarządu Fundacji EuropaColon Polska, chorzy z rakiem dróg żółciowych często doświadczają osamotnienia, zmęczenia, problemów z pamięcią oraz

trudności w komunikacji. Chorzy walczą o dodatkowe miesiące życia, dlatego każda nowa terapia stanowi dla nich dodatkową szansą [TLI 2024].

Według opiniowanych na potrzeby raportu dwóch ekspertów klinicznych, liczbę nowych zachorowań na raka dróg żółciowych z mutacją *IDH1 R132* w Polsce szacuje się na ok. 130 osób rocznie. Na dzień decyzji dotyczącej finansowania IWO w ramach oceny technologii o wysokiej innowacyjności stosowane technologie medyczne obejmowały chemioterapię (GEM + CIS), schemat FOLFOX oraz leczenie objawowe. Dodatkowo jeden z ekspertów klinicznych wskazał schemat FOLFOX jako najtańszy, natomiast produkt leczniczy Tibsovo® (iwosydenib) jako najskuteczniejszy. Podkreślono również, że obecnie nie istnieją inne opcje leczenia dla tej grupy chorych [TLI 2024].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Tibsovo® oceniano na podstawie wyników wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy III *ClarIDHy* przeprowadzonego w populacji dorosłych chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132* w leczeniu 2. linii [TLI 2024].

Wyniki badania wskazują, iż różnica wyników między grupą IWO i placebo dla punktu końcowego PFS osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$). Współczynnik ryzyka w grupie chorych leczonych IWO wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,54). Mediana PFS wyniosła 2,7 mies. (95% CI: 1,6; 4,2) w ramieniu IWO oraz 1,4 mies. (95% CI: 1,4; 1,6) w ramieniu PLC. Ocena jakości życia wskazała lepszą jakość życia u chorych leczonych IWO w porównaniu z PLC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu ramionach. U chorych przyjmujących IWO stwierdzono wyższą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [TLI 2024]. Należy dodać, że wyniki badania *ClarIDHy* dla OS wskazują na statystycznie istotną i klinicznie znaczącą przewagę IWO vs PLC (odpowiednio mediana OS wynosiła 10,3 mies. vs 5,1 mies.; HR=0,49; $p < 0,001$).

Ze względu na istotny odsetek chorych, którzy przeszli z grupy PLC do grupy IWO, wyniki prostej analizy typu *Intention-To-Treat* w badaniu *ClarIDHy* są obciążone i wskazują na osiągnięcie większej niż oczekiwana korzyści w grupie PLC w związku z zastosowaniem leczenia aktywnego. Skutkuje to niedoszacowaniem rzeczywistego efektu klinicznego leczenia IWO, a tym samym nie odzwierciedla w pełni korzyści z zastosowania tej terapii. Wiarygodna analiza wyników jest możliwa przy pomocy modelu dostosowanego, by uwzględniać fakt, iż większość chorych zrandomizowanych do grupy PLC (ok. 70%) przyjmowała ostatecznie IWO [Zhu 2021].

Ostatecznie produkt leczniczy Tibsovo® nie został włączony na wykaz leków o wysokiej innowacyjności. Jednakże w raporcie wykonanym przez AOTMiT wskazano na poniższe kluczowe kwestie w ocenie IWO w CCA:

- niezaspokojonej potrzeby chorych na CCA: brak zarejestrowanych opcji terapeutycznych dla chorych na CCA z mutacją *IDH1*, co wskazuje na brak dostępności odpowiedniego leczenia;
- dostępnych dowodów na skuteczność IWO: w analizie uwzględniono dane z badań klinicznych, w tym badania *ClarIDHy*, które wykazało wydłużenie PFS oraz korzyści w zakresie OS dla chorych stosujących IWO w porównaniu do PLC;
- nowy mechanizm działania produktu leczniczego Tibsovo®: IWO jako inhibitor *IDH1*, stanowi pierwszą opcję dedykowaną dla chorych z mutacją *IDH1*;
- status leku sierociego: IWO jest wskazany w leczeniu rzadkiej choroby, CCA z mutacją *IDH1* oraz posiada status leku sierociego [TLI 2024].

6.1.2. Rekomendacje zagraniczne

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS¹⁶ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;

¹⁶ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W wyniku przeszukiwania łącznie odnaleziono 6 rekomendacji wydanych przez 5 organizacji [HAS 2025, G-BA 2024, NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024, HAS 2023].

Na prośbę AOTMiT zawartą w piśmie OTAD.4131.11.2026 z dnia 22 lipca 2026 r. analizę uzupełniono o 2 rekomendacje wydane w 2025 r. przez NCPE (Irlandia) oraz przez Medicinradet (Dania).

Wydano łącznie 6 pozytywnych rekomendacji dla finansowania produktu Tibsovo® (*G-BA 2024¹⁷, NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024 oraz HAS 2023 i HAS 2025*). Rekomendacje dotyczyły populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją *IDH1* wcześniej leczonych co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej.

Pozytywna decyzja komitetu SMC dotyczyła wyłącznie stosowania produktu leczniczego Tibsovo® w ramach Programu Dostępu Chorego zatwierdzonego przez NHSScotland [SMC 2024]. W przypadku rekomendacji wydanej przez HAS dot. wczesnego dostępu do leczenia populacja docelowa ograniczała się do chorych niekwalifikujących się do terapii schematem FOLFOX [HAS 2025].

Pozytywna rekomendacja wydana przez NICE została oparta na porównaniu pośrednim IWO ze schematem mFOLFOX [NICE 2024].

Dodatkowo w 2025 r. komitet HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą autoryzacji wczesnego dostępu do produktu leczniczego Tibsovo® ważną przez 12 miesięcy [HAS 2025].

Na stronie AWMSG podano informację, że odstąpiono od przygotowania rekomendacji w związku z faktem, że produkt leczniczy Tibsovo® został poddany ocenie przez NICE [AWTTC 2023].

¹⁷ G-BA przeprowadza reewaluację oceny korzyści iwosydenibu, ogłoszenie wyniku której planowane jest na sierpień 2026 r. [G-BA 2026].

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację wydaną przez Medicinradet (Dania) oraz jedną negatywną warunkową rekomendację wydaną przez NCPE (Irlandia). Rekomendacja NCPE wskazywała warunek konieczności obniżenia kosztu leku. Warto dodać, iż w obu rekomendacjach wykorzystano wyniki badania rejestracyjnego *ClarIDHy* (porównanie z BSC) oraz porównania pośredniego względem wyników z badania *ABC-06* (porównanie heterogenicznych grup chorych: chorzy z mutacją *IDH1* vs chory u których nie oceniano występowania mutacji genowych).

Ponadto na stronie CDA-AMC podano informację o toczącym się procesie oceny refundacyjnej produktu leczniczego Tibsovo® w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją *IDH1* wcześniej leczonych co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej [CDA-AMC 2026].

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne rekomendacje wraz z uzasadnieniem.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2024 ¹⁸	Pozytywna	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> wcześniej leczeni co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej	Decyzja o dopuszczeniu do refundacji w ramach systemu opieki zdrowotnej wynika z automatycznego uznania korzyści dla leków sierocych na podstawie dopuszczenia przez EMA. Ostateczna decyzja o refundacji była więc formalnie pozytywna ze względu na status leku sierociego, mimo że korzyści nie zostały w pełni potwierdzone w ocenie G-BA. Według rekomendacji G-BA zakres dodatkowej korzyści IWO stosowanego w monoterapii oceniono jako niepoliczalny, ponieważ baza danych naukowych nie pozwala na jego ilościowe określenie. Przyjmuje się wysokie ryzyko błędów systematycznego, zwłaszcza ze względu na wysoki odsetek chorych z ramienia kontrolnego, którzy po progresji choroby przeszli na leczenie IWO. Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z randomizowanego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 3 <i>ClarISHy</i>, w którym porównywano IWO + BSC vs PLC + BSC. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramionami leczenia w zakresie OS. W kategorii punktów końcowych dotyczących chorobowości nie uzyskano użytecznych danych w odniesieniu do objawów zgłaszanych przez chorych ani stanu zdrowia, podobnie jak w kategorii dotyczącej jakości życia związanej ze zdrowiem, z powodu niewystarczającego odsetka zwrotu kwestionariuszy. Na podstawie wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych nie odnotowano ani pozytywnych, ani negatywnych efektów IWO + BSC w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.
HAS 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> , z progresją choroby po co najmniej 1 linii leczenia ogólnoustrojowego i którzy	Komitety HAS uznaje, że korzyść kliniczna Tibsovo® jest: - umiarkowana jedynie u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją <i>IDH1 R132</i>, u których stwierdzono progresję po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX; - niewystarczająca w innych sytuacjach, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych. Stosunek skuteczności do ryzyka jest umiarkowany ze względu na niewielką wielkość efektu zaobserwowaną w badaniu fazy 3 <i>CLarIDHy</i> (mediana różnicy przeżycia wolnego od progresji wyniosła 1,3 miesiąca w porównaniu z PLC, bez dowodów na wydłużenie całkowitego przeżycia) oraz profil

¹⁸ G-BA przeprowadza reewaluację oceny korzyści iwosydenibu, ogłoszenie wyniku której planowane jest na sierpień 2026 r. [G-BA 2026].

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX	bezpieczeństwa obciążony zdarzeniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3., które wystąpiły u 51,2% chorych w grupie otrzymującej IWO w porównaniu do 37,3% chorych w grupie PLC. Stwierdzono również brak dowodów na poprawę jakości życia oraz brak możliwości dokładnego określenia miejsca tego leczenia w stosunku do schematu FOLFOX z powodu braku solidnych danych porównawczych. Komitety HAS uznaje, że Tibsovo® zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją <i>IDH1 R132</i>, u których stwierdzono progresję po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX.
HAS 2025	Pozytywna ¹⁹ (wczesny dostęp do leczenia)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i>, ze stanem sprawności ECOG 0-1, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego oraz którzy nie kwalifikują się do chemioterapii schematem FOLFOX	Produkt leczniczy Tibsovo® uzyskał pozytywną decyzję do włączenia go na listę leków we Francji z zapewnionym wczesnym dostępem. Może być zatem wydawany przez specjalistów w dziedzinie onkologii lub hematologii, a także przez lekarzy posiadających kompetencje w zakresie onkologii lub chorób krwi na receptę szpitalną. Obecnie nie istnieje odpowiednie leczenie dla chorych z rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i>, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego oraz którzy nie kwalifikują się do chemioterapii schematem FOLFOX. Mimo że schemat FOLFIRI, fluoropirymidyna lub irynotekan w monoterapii mogą być opcjami terapeutycznymi u części chorych, ich skuteczność nie została potwierdzona na podstawie wiarygodnych dowodów naukowych. Z tego względu, rozpoczęcie leczenia nie może być odraczane u chorych z wynikiem ECOG 0-1, którzy nie kwalifikują się do terapii FOLFOX, ponieważ w tej rzadkiej, ciężkiej i wyniszczającej chorobie na tym etapie postępowania brak jest zatwierdzonych, skutecznych metod leczenia. W badaniu randomizowanym, porównawczym z PLC, produkt leczniczy Tibsovo® wykazał umiarkowaną korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Wyniki te, zestawione z niezaspokojoną potrzebą medyczną w chorobie o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu i braku terapii potwierdzonych wystarczającym poziomem dowodów, doprowadziły Komisję do uznania, że Tibsovo® posiada odpowiedni plan rozwoju klinicznego. W związku z tym lek został zakwalifikowany jako innowacyjny we wskazaniu ograniczonym do 2. linii leczenia u chorych niekwalifikujących się do FOLFOX i z wynikiem ECOG 0 lub 1.
NICE 2024	Pozytywna	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub	Standardowe leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> po leczeniu systemowym obejmuje zmodyfikowany schemat folinian wapnia +

¹⁹ Niniejsze zezwolenie jest ważne przez 12 miesięcy od daty jego notyfikacji.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> po zastosowanie ≥ 1 linii leczenia ogólnoustrojowego	5-fluorouracyl + oksaliplatyna (mFOLFOX) oraz optymalną opiekę wspomagającą w celu łagodzenia objawów. Dowody z badań klinicznych wskazują, że IWO wydłuża czas przeżycia chorych oraz czas do progresji choroby w porównaniu z PLC. Iwosydenib nie był bezpośrednio porównywany z mFOLFOX w badaniu klinicznym. Jednakże porównanie pośrednie sugeruje, że IWO wydłuża przeżycie w porównaniu z mFOLFOX. Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby oraz jej wpływ na jakość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za dopuszczalny sposób wykorzystania zasobów NHS.
PBAC 2024	Pozytywna	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i> , u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii.	Organizacja PBAC zaleca stosowanie IWO w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i> u chorych, u których wcześniej nastąpiła progresja choroby po chemioterapii. Komitet PBAC podkreślił duże zapotrzebowanie kliniczne na leczenie chorych z tym typem nowotworu, którzy mają bardzo złe rokowanie. Jednocześnie organizacja powtórzyła swoje wcześniejsze stanowisko, że dostępne dowody kliniczne wskazują, iż IWO przynosi jedynie niewielką korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem, w przypadku niewielkiej grupy chorych z mutacjami <i>IDH1</i>. Dodatkowo PBAC zwrócił również uwagę, że nie wszystkie optymistyczne założenia w modelu ekonomicznym zostały zmienione zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami. Komitet stwierdził, że przyrostowy współczynnik koszt-efektywność pozostawał wysoki przy proponowanej cenie w ponownym wniosku, nawet po uwzględnieniu preferowanych przez PBAC założeń, i że konieczna byłaby dalsza obniżka ceny.
SMC 2024	Pozytywna	Leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> , którzy wcześniej byli leczeni przynajmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej	Komitet SMC rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Tibsovo® jako monoterapię w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i>, którzy wcześniej byli leczeni co najmniej 1. linią terapii ogólnoustrojowej. To zalecenie dotyczy wyłącznie stosowania produktu leczniczego Tibsovo® w ramach Programu Dostępu Chorego zatwierdzonego przez NHSScotland. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3, IWO w porównaniu z PLC istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i>, którzy wcześniej byli leczeni jedną lub dwiema liniami terapii ogólnoustrojowej w zaawansowanej chorobie CCA. Dodatkowo IWO jest pierwszym inhibitorem <i>IDH1</i> dopuszczonym do leczenia raka dróg żółciowych i pierwszym lekiem celującym w zmutowany enzym charakterystyczny dla raka dróg żółciowych z mutacjami <i>IDH1</i>.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Analiza przeżycia całkowitego skorygowana o możliwość przejścia chorych z grupy PLC na IWO, może lepiej oszacować spodziewaną korzyść w praktyce. Sugeruje to poprawę mediany o ok. 5 mies. względem PLC, ze wskaźnikiem ryzyka 0,49 (95% CI: 0,34; 0,70). Eksperti kliniczni konsultowani przez SMC zauważyli, że IWO stanowi postęp terapeutyczny ze względu na celowany mechanizm działania, skuteczność oraz wygodną formę podawania doustnego. Uważają, że lek ten byłby stosowany zamiast obecnego standardu leczenia m.in. FOLFOX.
NCPE 2025	Negatywna warunkowo	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i> , wcześniej leczeni co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej.	NCPE rekomenduje, aby irlandzki HSE rozważył niefinansowanie iwosydenibu, chyba że jego efektywność kosztowa zostanie poprawiona. Po ocenie danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny uznano, że nie wykazano jednoznacznie, aby iwosydenib był skuteczniejszy od innych dostępnych sposobów postępowania. Jednocześnie koszt leku został oceniony jako zbyt wysoki w porównaniu z alternatywnymi metodami leczenia, w związku z czym iwosydenib uznano za technologię o niekorzystnej relacji kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Ostateczna decyzja w sprawie finansowania należy do HSE. Komentarz: NCPE wykorzystało wyniki badania <i>ClarIDHy</i> oraz porównania pośredniego względem wyników z badania <i>ABC-06</i> (porównanie heterogenicznych grup chorych pod względem typu nowotworu, a przede wszystkich mutacji genowych).
Medicinradet 2025	Negatywna	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i> R132, wcześniej leczeni co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej.	Medicinradet nie zaleca stosowania iwosydenibu w ocenianej populacji. Uznano, że lek może wydłużyć przeżycie oraz czas do progresji choroby w porównaniu z BSC, natomiast nie jest pewne, czy jest skuteczniejszy od schematu FOLFOX. Bezpośrednie porównanie z BSC w badaniu <i>ClarIDHy</i> wykazało wydłużenie mediany PFS o 1,3 miesiąca oraz skorygowanej o <i>crossover</i> mediany OS o 5,2 miesiąca (HR=0,49; 95% CI: 0,34–0,70), jednak możliwość przechodzenia chorych z grupy PLC na iwosydenib zwiększało niepewność oszacowania. Pośrednie porównanie ze schematem FOLFOX było nierozstrzygające zarówno dla PFS (HR=0,97; 95% CI: 0,57; 1,66), jak i OS (HR=0,62; 95% CI: 0,33; 1,18). Profil bezpieczeństwa iwosydenibu uznano za korzystniejszy niż dla schematu FOLFOX, a doustna forma leczenia umożliwia stosowanie leku w domu i ograniczenie liczby wizyt szpitalnych. Pomimo tych korzyści koszty leczenia oceniono jako zbyt wysokie w stosunku do efektów zdrowotnych. Medicinradet zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego o przedstawienie niższej ceny. Po ponownej ocenie uwzględniającej nową cenę we wrześniu 2025 r. rekomendacja pozostała negatywna. Komentarz: Medicinradet wykorzystało wyniki badania <i>ClarIDHy</i> oraz porównania pośredniego względem wyników z badania <i>ABC-06</i> (porównanie heterogenicznych grup chorych: chorzy z mutacją <i>IDH1</i> vs chory u których nie oceniano występowania mutacji genowych).

Skróty: AWTC – walijska agencja ds. leków i toksykologii; BSC – najlepsza opieka wspomagająca; ECOG – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych; HSE – Irlandzka Służba Zdrowia; NHS – narodowa służba zdrowia; NHSScotland – narodowa służba zdrowia w Szkocji

7. Wybór komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy 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.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Tibsovo® (ivosydenib) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją *IDH1 R132*, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią leczenia ogólnoustrojowego.

Na podstawie opublikowanych wytycznych klinicznych oraz na podstawie aktualnego obwieszczenia (rozdziały 4.1, 4.2), można stwierdzić, że obecnie w Polsce w populacji docelowej nie ma dostępu do terapii dedykowanej populacji chorych z mutacją *IDH1*. W związku z tym u chorych po niepowodzeniu 1. linii leczenia stosuje się klasyczną chemioterapię, najczęściej schemat FOLFOX.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w celu wybrania komparatora dla ivosydenibu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA w co najmniej 2. linii leczenia ogólnoustrojowego.

Tabela 10.
Proces selekcji komparatora dla iwosydenibu

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Finansowanie we wskazaniu CCA (≥2. linia)	Aktualna praktyka kliniczna (Wytyczne Polskie 2025)	Wybrany komparator dla IWO
CCA w co najmniej 2. linii leczenia			
FOLFOX (5-fluorouracyl + oksaliplatyna + leukoworyna)	TAK	TAK	TAK
FOLFIRI (5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan)	TAK	NIE	NIE
Monoterapia GEM	TAK	NIE	NIE
Monoterapia OXA	TAK	NIE	NIE
Monoterapia KAP	TAK	NIE	NIE
Monoterapia FLU	TAK	NIE	NIE
GEM + OXA	TAK	NIE	NIE
OXA + KAP	TAK	NIE	NIE
IRY + FLU	TAK	NIE	NIE
GEM + KAP	TAK	NIE	NIE
GEM + CIS	TAK	NIE	NIE
GEM + CIS + DUR	NIE	NIE	NIE
GEM + CIS + PEMB	NIE	NIE	NIE
Monoterapia regorafenibem	NIE	NIE	NIE
GEM + PAK	NIE	NIE	NIE

Kolorem zielonym oznaczono opcje terapeutyczne stanowiące alternatywę dla IWO na danym etapie; kolorem różowym oznaczono opcje terapeutyczne które wykluczono na etapie wyboru komparatora

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla produktu leczniczego Tibsovo® w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest schemat chemioterapii **FOLFOX**, obejmujący: oksaliplatynę, 5-fluorouracyl oraz leukoworynę.

7.1. Schemat FOLFOX

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz rekomendacjami finansowymi jako komparator dla produktu leczniczego Tibsovo® wskazano terapię chorych na CCA w co najmniej 2. linii leczenia – schemat FOLFOX. Obejmuje on oksaliplatynę, 5-fluorouracyl oraz leukoworynę, podawane w dawkach dostosowanych do aktualnego stanu chorego oraz zależnych od decyzji lekarza prowadzącego.

Schemat FOLFOX został opisany w oparciu o następujące produkty lecznicze:

- Oxaliplatin Kabi® (oksaliplatyna);
- Fluoracil Accrod® (5-fluorouracyl);
- Levofolic® (kwas folinowy).

Sposób dawkowania w ramach schematu FOLFOX ustala się indywidualnie dla chorego. Przykładowo schemat FOLFOX podawany w badaniu *ABC-06* (chorzy z zaawansowanym lub przerzutowym CCA leczeni w 2. linii, bez prowadzonej diagnostyki molekularnej) był następujący:

- oksaliplatyna 85 mg/m² w 250-500 ml 5% roztworu glukozy, 2h wlew iv. dzień 1;
- kwas L-folinowy 175 mg lub kwas folinowy 350 mg, 2h wlew iv. równolegle z oksaliplatyną, dzień 1;
- 5-FU 400 mg/m² w postaci bolusu (5-10 min.), dzień 1;
- 5-FU 2400 mg/m² ciągły wlew iv. 46h, rozpoczęty w 1 dniu, trwający do dnia 2²⁰ [Lamarca 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę substancji wchodzących w skład schematu FOLFOX, stanowiącego komparator dla IWO.

²⁰ Jest to sugerowany schemat podania schematu FOLFOX, a czasy podania mogą ulec dostosowaniu w ramach lokalnych procedur. W razie potrzeby mFOLFOX może zostać podany drogą wkłucia centralnego.

Tabela 11.
Charakterystyka komparatorów cz.1

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
Schemat FOLFOX				
Oksaliplatyna [Oxaliplatin Kabi®] Grupa farmaceutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny Kod ATC: L01XA03	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Przezroczysty, bezbarwny koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji bez widocznych cząstek stałych. Występuje w objętościach 1 ml, 10 ml, 20 ml oraz 40 ml, co odpowiada zawartości odpowiednio 5 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg OXA.	Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należąca do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego <i>in vitro</i> oraz działa przeciwnowotworowo <i>in vivo</i> w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> w różnych modelach opornych na cisplatynę.	W leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych na raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami, w skojarzeniu: z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. <u>(brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)</u>
5-fluorouracyl [Fluoracil Accrod®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn Kod ATC: L01BC02	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 marca 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Klarowny i bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH w zakresie 8,6-9,4 do wstrzykiwań lub infuzji. Każdy mililitr zawiera 50 mg 5-FLU wytworzonego jako sól sodowa <i>in situ</i> . Występuje w objętościach 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml oraz 100 ml, co odpowiada odpowiednio 250 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 500 mg oraz 5 000 mg 5-FLU. Preparat zawiera również sód w ilości 8,25 mg/ml (0,360 mmol/ml).	5-fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. 5-fluorouracyl może być także włączony do RNA hamując jego syntezę	W leczeniu wybranych nowotworów złośliwych i chorób m.in. raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka i zaawansowanego raka trzustki u dorosłych chorych. <u>(brak zarejestrowanego wskazania w raku dróg żółciowych)</u>

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
Schemat FOLFOX				
Kwas folinowy [Levofolic®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych Kod ATC: V03AF	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maja 2008 r. Pomiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Roztwór lekko żółty, przezroczysty do wstrzykiwań/ do infuzji. Każdy mililitr roztworu zawiera 54,65 mg l-folinianu sodu, co odpowiada 50 mg kwasu l-folinowego. Dodatkowo produkt leczniczy Levofolic® jest dostępny w objętościach 1 ml, 5 ml oraz 9 ml, co odpowiada zawartości 50 mg, 200 mg oraz 450 mg kwasu l-folinowego.	Kwas l-folinowy jest formylową pochodną kwasu tetrahydrofoliowego tj. czynną postacią kwasu folinowego. Kwas l-folinowy jest biologicznie czynnym l-izomerem racemicznego kwasu folinowego. Uczestniczy w różnych procesach metabolizmu, m.in. w syntezie puryny, syntezie nukleotydów pirymidynowych i w metabolizmie aminokwasów.	m.in. w leczeniu cytotoksycznym w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem

Skróty: RNA – kwas rybonukleinowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych*

*jeśli dotyczy

Tabela 12.
Charakterystyka komparatorów cz.2

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Schemat FOLFOX			
Oksaliplatyna [Oxaliplatin Kabi®] Grupa farmaceutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny Kod ATC: L01XA03	Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m ² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.	Zakażenia (ICD-10: B99); niedokrwistość (ICD-10: D64.9); neutropenia (ICD-10: D70); małopłytkowość (ICD-10: D69.6); leukopenia (ICD-10: D72.8); limfopenia (ICD-10: D72.8); alergia i/lub reakcje alergiczne (ICD-10: T78.4); brak łaknienia (ICD-10: R63.0); hipokaliemia (ICD-10: E87.6); hiperglikemia (ICD-10: R73.9); hipernatremia (ICD-10: E87.0); obwodowa neuropatia czuciowa (ICD-10: G62.9); zaburzenia czucia (ICD-10: R20); zaburzenia smaku (ICD-10: R43); ból głowy (ICD-10: R51);	Załącznik: C.46b ODP: bezpłatny

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Schemat FOLFOX			
	Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy.	duszność (ICD-10: R06.0); kaszel (ICD-10: R05); krwawienie z nosa (ICD-10: R04.0); nudności i wymioty (ICD-10: R11); biegunka (ICD-10: K52.1); zapalenie jamy ustnej i/lub zapalenie błon śluzowych (ICD-10: K12.1); ból brzucha (ICD-10: R10.4); zaparcie (ICD-10: K59.0); zaburzenia skóry (ICD-10: R21); łysienie (ICD-10: L65.9); ból pleców (ICD-10: M54); uczucie zmęczenia (ICD-10: R53); gorączka (ICD-10: R50.9); osłabienie (ICD-10: R53); ból (ICD-10: R52); reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T80.9); zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74.0); zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (ICD-10: R74.8); zwiększenie poziomu bilirubiny (ICD-10: R79.8); zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi (ICD-10: R74.0); zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5)	
5-fluorouracyl [Fluoracil Accrod®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn Kod ATC: L01BC02	5-fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym. 5-fluorouracyl można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym trwającym do kilku dni. Dawka 5-fluorouracylu i schemat dawkowania zależą od wybranego schematu leczenia, wskazania, ogólnego stanu zdrowia chorego oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od zastosowania 5-fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego. Liczba cykli leczenia powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne, biorąc pod uwagę powodzenie leczenia oraz indywidualną tolerancję chorego.	Mielosupresja (ICD-10: brak^^); neutropenia (ICD-10: D70); małopłytkowość (ICD-10: D69.6); leukopenia (ICD-10: D72.8); agranulocytoza (ICD-10: D70); niedokrwistość (ICD-10: D64.9); pancytopenia (ICD-10: D61.8); skurcz oskrzeli (ICD-10: J98.0); immunosupresja (ICD-10: D89.9); zakażenia (ICD-10: B99); zapalenie gardła (ICD-10: J02.9); hipourykemia (ICD-10: E79.8); EKG z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego (ICD-10: R94.3); zapalenie błony śluzowej (ICD-10: K12.1); jadłowstręt (ICD-10: R63.0); biegunka (ICD-10: K52.1); nudności i wymioty (ICD-10: R11); łysienie (ICD-10: L65.9); erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ICD-10: L27.0); opóźnione gojenie się ran (ICD-10: T81.8); krwawienie z nosa (ICD-10: R04.0); złe samopoczucie, astenia, zmęczenie (ICD-10: R53)	Załącznik: C.26 ODP: bezpłatny

Komparator, Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Schemat FOLFOX			
Kwas folinowy [Levofolic®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych Kod ATC: V03AF	Leczenie l-folinianem disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem powinno być prowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu skojarzonym folinianami z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej. Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazania dawki uważanej za optymalną. Poniżej przedstawiono przykładowy, dwumiesięczny schemat dawkowania, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego u dorosłych: dawka 100 mg/m² p.c. kwasu l-folinowego (= 109,3 mg/m² p.c. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym dwie godziny, po którym następuje bolus w dawce 400 mg/m² p.c. 5-fluorouracylu i trwający 22-godziny wlew 5-fluorouracylu (600 mg/m² p.c.) przez 2 kolejne dni, co 2 tygodnie w dniu 1. i 2.	Niewydolność szpiku (ICD-10: brak^^), w tym przypadki śmiertelne; zapalenie błony śluzowej (ICD-10: K12.1), w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie warg. Odnotowano przypadki śmiertelne spowodowane zapaleniem błony śluzowej; wymioty i nudności (ICD-10: R11), biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon (ICD-10: A09)	Załącznik: C.0.01 ODP: bezpłatny

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

^wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane (≥1/10)

^^brak kodu ICD-10 dla tego zdarzenia

8. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

W ramach analizy klinicznej dla iwosydenibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie chorych;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia chorych;
- profil bezpieczeństwa.

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 najbardziej klinicznie istotne uznaje się punkty końcowe dotyczące przeżycia, w szczególności OS oraz PFS** [Cooper 2020].

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.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

8.1.1. Monitorowanie postępów choroby

Ocena przebiegu choroby CCA wymaga ścisłego monitorowania zarówno samego guza, jak i ewentualnych przerzutów. Istotne jest również ustalenie stopnia niedrożności dróg żółciowych oraz ocena zajęcia wątroby, naczyń krwionośnych i węzłów chłonnych [ESMO 2023].

Obrazowanie

W diagnostyce postępów choroby rekomenduje się wykorzystanie MRI oraz TK obejmującej klatkę piersiową jamę brzuszną i miednicę [SEOM-GEMCAD-TTD 2025, ESMO 2023].

Rezonans magnetyczny jest złotym standardem do oceny miejscowo zaawansowanego pCCA i eCCA oraz do wykrywania przerzutów w wątrobie [SEOM-GEMCAD-TTD 2025].

Dodatkowo, w razie potrzeby, możliwe jest zastosowanie ultrasonografii endoskopowej oraz pobranie próbki tkanki do biopsji [ESMO 2023].

Pozostałe metody monitorowania postępów choroby

W rozpoznaniu CCA ważną rolę odgrywa badanie krwi, w tym ocena czynności wątroby [ESMO 2023]. W przypadkach zaawansowanej choroby można także zauważyć zmiany niespecyficznych markerów związanych z agresywnością nowotworu, tj. nieprawidłowe stężenia albuminy, OB, CRP czy hemoglobiny [Khan 2012]. Do śledzenia postępów choroby stosuje się pomiar markera CA 19-9. Mimo, że nie jest on charakterystyczny wyłącznie dla CCA, znacznie podwyższone wartości CA 19-9 korelują z gorszym rokowaniem [ESMO 2023].

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.5

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.5. *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)*, obejmującego 1. linię leczenia CCA, w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (RECIST): TK lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych [Obwieszczenie MZ].

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 3 miesiące [Obwieszczenie MZ].

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego chorego, spośród:

- całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie;
- stabilizacja (SDi) lub progresja choroby (PD);
- OS i PFS [Obwieszczenie MZ].

W celu monitorowania bezpieczeństwa, w czasie stosowania leczenia skojarzonego DUR + GEM + CIS przed każdym podaniem GEM + CIS należy wykonać: morfologię krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i bilirubiny w surowicy oraz oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej. Należy również oznaczać stężenie wolnej tyroksyny (fT4) i hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wykonać elektrokardiogram (EKG) co 12 tygodni [Obwieszczenie MZ].

W czasie stosowania DUR w monoterapii należy wykonywać powyższe badania nie rzadziej niż co 12 tyg. oraz inne badania w razie wskazań klinicznych [Obwieszczenie MZ].

9. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* [Rozporządzenie MZ].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

9.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Tibsovo®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 13.
Schemat PICOS

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. 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.	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 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 ²¹	<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);	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

²¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- odpowiedź na leczenie (np. obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); - jakość życia; - profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).	
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 jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²²)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
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.

²² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 14.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.1, 4.2 i 7

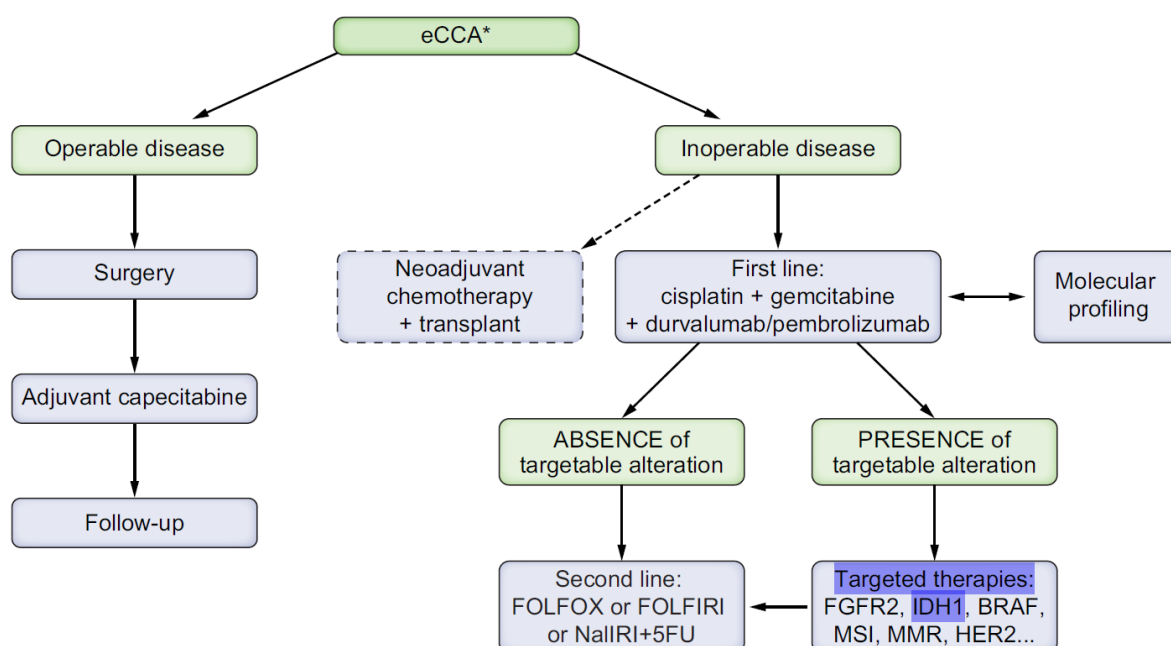
10. Załączniki

10.1. Wytyczne kliniczne

10.1.1. Schematy postępowania terapeutycznego

Rysunek 6.

Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu eCCA wg *EASL 2025*

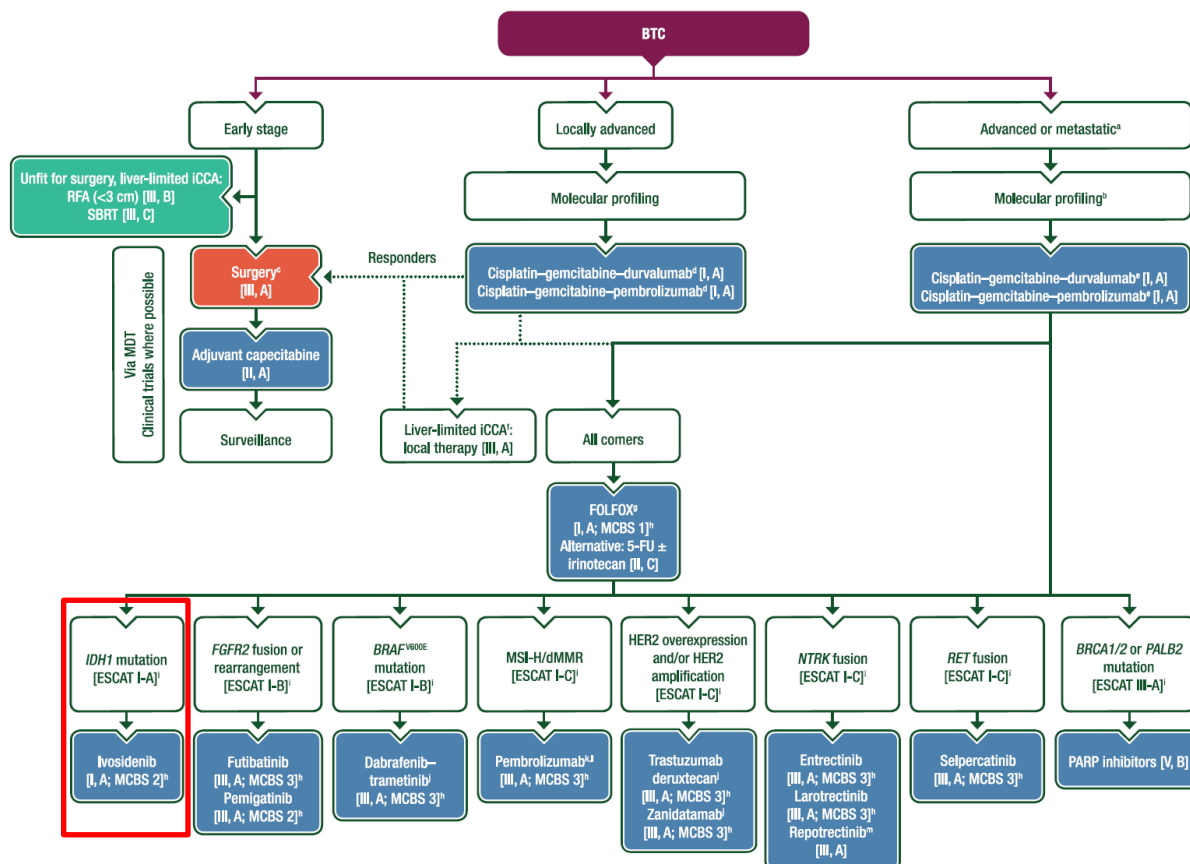


Źródło: *EASL 2025*

Kolorem fioletowym oznaczono umiejscowienie terapii w przypadku oznaczenia mutacji w genie *IDH1*.

Rysunek 7.

Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu CCA wg ESMO 2025

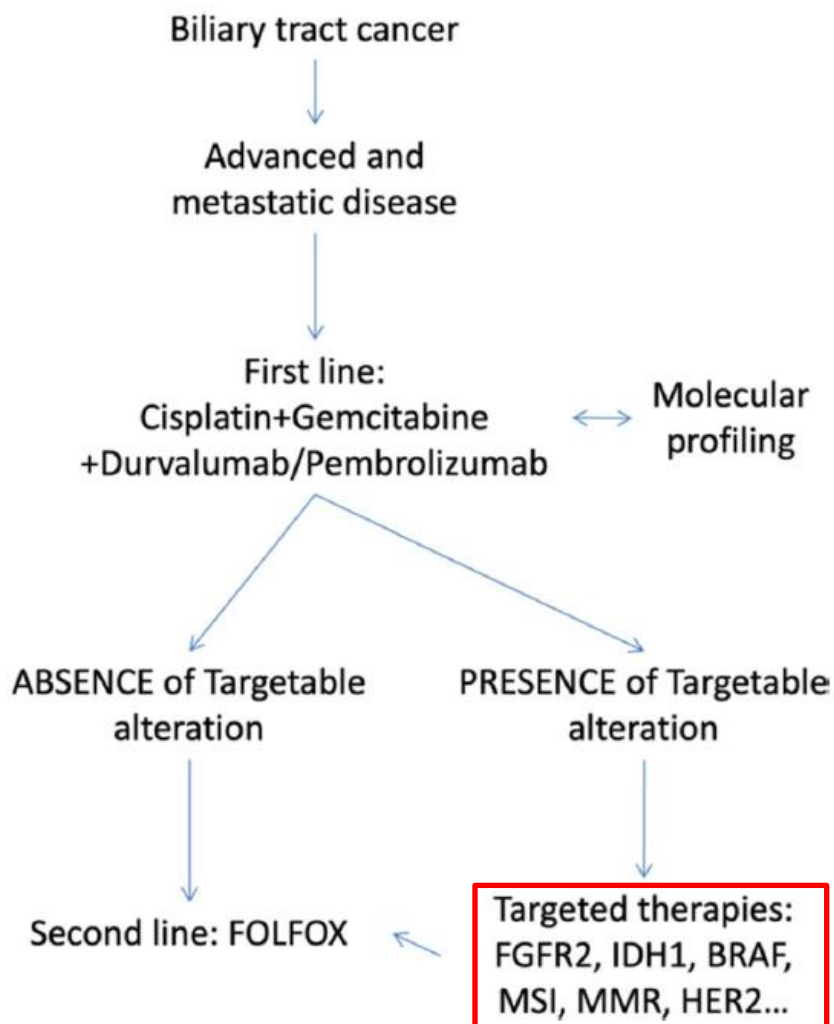


Źródło: ESMO 2025

Czerwoną ramką oznaczono umiejscowienie terapii w przypadku oznaczenia mutacji w genie *IDH1*

Rysunek 8.

Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu CCA wg SEOM-GEMCAD-TTD 2025

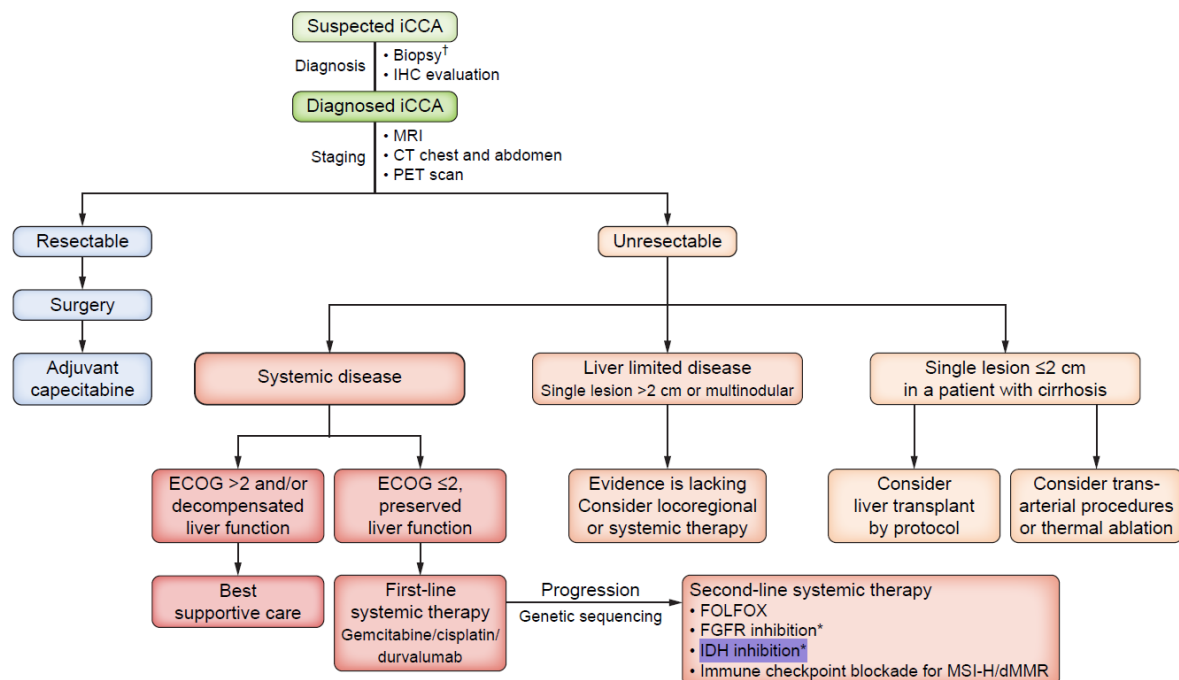


Źródło: SEOM-GEMCAD-TTD 2025

Czerwoną ramką oznaczono umiejscowienie terapii w przypadku oznaczenia mutacji w genie *IDH1*

Rysunek 9.

Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu iCCA wg *EASL-ILCA 2023*



Źródło: *EASL-ILCA 2023*

Kolorem fioletowym oznaczono umiejscowienie terapii w przypadku oznaczenia mutacji w genie *IDH1*.

10.1.2. Poziomy zaleceń i siła rekomendacji

Tabela 15.

Opis poziomu dowodów i siły rekomendacji we włączonych dokumentach wytycznych klinicznych

Wytyczne	Poziomy zaleceń/ Siła rekomendacji
ESMO 2025 SEOM-GEMCAD-TTD 2025 AHS 2023	Poziom dowodu: - I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. - II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność. - III – badania prospektywne kohortowe. - IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. <i>case-control</i>). - V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów. Siła rekomendacji: - A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane. - B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane.

Wytyczne	Poziomy zaleceń/ Siła rekomendacji
	• C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie. • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane. • E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane. <u>ESMO-MCBS:</u> Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Wynik 4 i 5 świadczy o istotnej korzyści. Im niższy wynik tym niższa korzyść. <u>ESCAT – odnosi się tylko do zmian genomowych:</u> • I-A – dopasowanie zmiany do leku wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z randomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie zmiany do leku w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną poprawą punktu końcowego dotyczącego przeżycia. • I-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem, a dowody z prospektywnych, nierandomizowanych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje klinicznie istotną korzyścią, zgodnie z definicją ESMO-MCBS v1.1. • I-C – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z lepszym wynikiem leczenia, a dowody pochodzą z badań klinicznych dotyczących różnych typów nowotworów lub badań klinicznych koszyka wykazują korzyści kliniczne związane z dopasowaniem leku do zmiany, przy czym podobne korzyści obserwowano w różnych typach nowotworów. • II-B – dopasowanie leku do zmiany wiąże się z aktywnością przeciwnowotworową, a dowody z prospektywnych badań klinicznych pokazują, że dopasowanie leku do zmiany w określonym typie nowotworu skutkuje zwiększoną reakcją w przypadku leczenia dopasowanym lekiem, jednak obecnie nie ma dostępnych danych na temat punktów końcowych dotyczących przeżycia. • III-A – podejrzewa się, że dopasowanie leku do zmiany poprawia wyniki u chorych ze specyficzną zmianą, ale w innym typie nowotworu, przy ograniczonych lub brakujących dowodach klinicznych dostępnych dla określonego typu nowotworu lub szeroko w różnych typach nowotworu.
EASL 2025 EASL-ILCA 2023	<u>Poziom dowodu:</u> • 1 – przeglądy systematyczne (z homogenicznością) randomizowanych badań klinicznych (RCT); dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią pewności oszacowania korzyści i ryzyka. • 2 – RCT lub badania obserwacyjne o znaczących efektach lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią pewności oszacowania korzyści i ryzyka. • 3 – przeglądy systematyczne badań niższej jakości (tj. nierandomizowanych, retrospektywnych); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka. • 4 – badania serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne (ang. <i>case-control</i>) lub badania z historyczną grupą kontrolną (przegląd systematyczny uznaje się zazwyczaj za lepszy niż pojedyncze badanie); dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) prawdopodobnie będą miały wpływ na pewność szacunków korzyści i ryzyka. • 5 – opinia eksperta (rozumowanie oparte na mechanizmach); każde oszacowanie efektu jest niepewne. <u>Poziom rekomendacji:</u> Oparty na dowodach, spójności badań, stosunku korzyści do ryzyka, preferencjach chorych, zobowiązaniach etycznych i wykonalności: • rekomendacja silna – słownictwo: powinno się, zaleca się; • rekomendacja słaba lub otwarta – słownictwo: można, sugeruje się.

Wytyczne	Poziomy zaleceń/ Siła rekomendacji
NCCN 2026	<u>Siła rekomendacji:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji. 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji. 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji. 3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji.
BSG 2023	<u>Poziom dowodu:</u> - Dowody wysokiej jakości - autorzy są pewni, że przedstawiony szacunek jest bardzo bliski prawdziwej wartości (istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania całkowicie zmienią przedstawione wnioski). - Dowody umiarkowanej jakości – autorzy są przekonani, że przedstawiony szacunek jest bliski prawdziwej wartości, ale możliwe jest również, że może się znacznie zmienić (dalsze badania mogą całkowicie zmienić wnioski). - Dowody niskiej jakości – autorzy nie są pewni szacowanego efektu, a prawdziwa wartość może być znacznie inna (dalsze badania prawdopodobnie całkowicie zmienią przedstawione wnioski). - Dowody bardzo niskiej jakości – autorzy nie mają żadnego zaufania do szacunku i prawdopodobnie prawdziwa wartość jest od niego znacznie inna (nowe badania najprawdopodobniej całkowicie zmienią przedstawione wnioski).
Wytyczne polskie 2025	<u>Jakość dowodów naukowych:</u> - I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; - II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); - III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; - IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów. <u>Kategorie rekomendacji:</u> - A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; - B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; - C – wskazania określone indywidualnie.

Skróty: RCT – randomizowane badania kliniczne

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja CCA ze względu na lokalizację	14
Tabela 2. Klasyfikacja guzów dróg żółciowych w oparciu o ocenę guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz odległych przerzutów	16
Tabela 3. Częstość występowania mutacji w iCCA i p/dCCA.....	18
Tabela 4. Wskaźnik zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności chorych na iCCA (kod ICD-10: C22.1) oraz eCCA (C24.0) w Europie i na świecie	24
Tabela 5. Wskaźnik zapadalności, chorobowości i śmiertelności na eCCA (C24.0) i iCCA (22.1) w Polsce	26
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na CCA	32
Tabela 7. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w Polsce	42
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Tibsovo®	53
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji	60
Tabela 10. Proces selekcji komparatora dla ivosydenibu	66
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów cz.1	68
Tabela 12. Charakterystyka komparatorów cz.2	69
Tabela 13. Schemat PICOS	77
Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79
Tabela 15. Opis poziomu dowodów i siły rekomendacji we włączonych dokumentach wytycznych klinicznych	83

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja raka dróg żółciowych wg lokalizacji	15
Rysunek 2. Współczynnik śmiertelności standaryzowany względem wieku dla iCCA oraz eCCA na 100 000 osób	25
Rysunek 3. Liczba zachorowań i surowy współczynnik zachorowalności w zależności od wieku wśród kobiet	27
Rysunek 4. Liczba zachorowań i surowy współczynnik zachorowalności w zależności od wieku wśród mężczyzn	27
Rysunek 5. Liczebność populacji chorych na iCCA oraz eCCA wg danych NFZ	28
Rysunek 6. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu eCCA wg <i>EASL 2025</i>	80
Rysunek 7. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu CCA wg <i>ESMO 2025</i>	81
Rysunek 8. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu CCA wg <i>SEOM- GEMCAD-TTD 2025</i>	82
Rysunek 9. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu iCCA wg <i>EASL-ILCA 2023</i>	83

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ACS 2025	American Cancer Society, Bile Duct Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging (Survival Rates for Bile Duct Cancer), 1.800.227.2345, 1-35
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 112/2023 z dnia 30 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”
AWA Imfinzi®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durvalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.423.1.35.2023, Data ukończenia: 5 października 2023 r.
BIA 2026	Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1 R132</i> – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, 2026
Bibeau 2021	Bibeau K., Bachini M., Lindley A., i.in. Exploring the diagnostic journey and life impact of patients with cholangiocarcinoma (CCA): Results from a large patient survey in the United States. Gastrointestinal Cancers Symposium 2021; 277
Bibeau 2024	Bibeau K., Jackson T.D., Bachini M., i in., Diagnostic journey and life impact of cholangiocarcinoma: Results from surveys of patient and caregiver experiences. Future Oncology, 2024, 20(15), 997–1012.
Blechacz 2017	Blechacz B., Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. Gut and Liver, 2017, 11(1), 13–26.
Bray 2025	Bray A., Sahai V., IDH Mutant Cholangiocarcinoma: Pathogenesis, Management, and Future Therapies, Curr. Oncol. 2025, 32(44):1-17
Bridgewater 2024	Bridgewater J.A., Ahuja A., Sabater J. I in., Global epidemiology trends in biliary tract cancer: A targeted literature review, Annals of Oncology 2024, 35(S1):S122
Cha 2007	Cha J.M., Early bile duct cancer. World Journal of Gastroenterology, 2007, 13(25), 3409.
Chamberlain 2021	Chamberlain C.X., Faust E., Goldschmidt D., i in. Burden of illness for patients with cholangiocarcinoma in the United States: A retrospective claims analysis. Journal of Gastrointestinal Oncology 2021, 12(2), 658–668.
ChPL Capecitabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord®
ChPL Cisplatinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®
ChPL Fluorouracil Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord®
ChPL Gemcitabinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®
ChPL Imfinzi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi®

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Irinotecan Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan Accord®
ChPL Keytruda®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®
ChPL Levofolic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Levofolic®
ChPL Onivyde®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Onivyde®
ChPL Opdivo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®
ChPL Oxaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®
ChPL Paclitaxel Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pacilitaxel Kabi®
ChPL Stivarga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strivarga®
ChPL Tibsovo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tibsovo®
Compass Oncology 2025	Compass Oncology, Possible Side Effects of FOLFOX for Colorectal Cancer Treatment, https://www.compassoncology.com/blog/possible-side-effects-of-folfox-for-colorectal-cancer-treatment , (data dostępu: 29.07.2026 r.)
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
Cybulska-Stopa 2025	Cybulska-Stopa B. J., Kawecki M., Szymańska P. i in., Ivosidenib in treatment of patients with cholangiocarcinoma with <i>IDH1</i> mutation – real-world data from a multicenter study. Oncol Clin Pract. 2025; 11(E): E3-E10
Darba 2021	Darbà J., Marsà A., Analysis of hospital incidence and direct medical costs of intrahepatic cholangiocarcinoma in Spain (2000-2018), Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 21:3, 425-431
DCTD 2025	National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment And Diagnosis, Side Effects of Cancer Treatments for Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Clinical Trials, https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development/side-effects , (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Delgado-Guay 2020	Delgado-Guay M., Ferrer J., Rieber A.G. i in., Financial Distress and Its Associations With Physical and Emotional Symptoms and Quality of Life Among Advanced Cancer Patients, The Oncologist 2015; 20:1092-1098
EMA 2018	European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation, Ivosidenib for the treatment of biliary tract cancer, EMA/126932/2018, 7.05.2018 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3181994-public-summary-opinion-orphan-designation-ivosidenib-treatment-biliary-tract-cancer_en.pdf (data dostępu: 29.07.2026 r.)
EMA 2026	EMA, Orphan designation: overview https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Esmail 2024	Esmail A., Badheeb M., Alnahr B.W. i in., The Recent Trends of Systemic Treatments and Locoregional Therapies for Cholangiocarcinoma, Pharmaceuticals 2024; 17(910):1-27
ESMO 2023	Vogel A., Bridgewater J., Edeline J. I in., Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2023; 34(2):127-140
FDA 2017	FDA grants marketing approval to FoundationOne CDx in vitro diagnostic https://www.ons.org/publications-research/voice/news-views/11-2017/fda-grants-marketing-approval-foundationone-cdx (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Foundation Medicine 2024	FoundationOne® Technical Specifications V3.0 https://www.foundationmedicine.com/sites/default/files/media/documents/2024-07/F1CDxTechnical_Specifications_Commercial_SPEC-01197_V3.0.pdf (data dostępu: 29.07.2026 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Haddadi 2024	Haddadi, S., Dehghani, M., & D'Amato, G. Editorial: Delay in cancer diagnosis and factors affecting outcomes. <i>Frontiers in Public Health</i> , 2024, 12, 1442764.
Hahn 2020	Hahn, F., Müller, L., Mähringer-Kunz, A., i in. Distant metastases in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Does location matter? A retrospective analysis of 370 patients. <i>Journal of Oncology</i> , 2020, 2020, 1–8.
Javle 2022	Javle M., Lee S., Azad N.S. i in., Temporal Changes in Cholangiocarcinoma Incidence and Mortality in the United States from 2001 to 2017, <i>The Oncologist</i> 2022, 27:874-883
Khan 2012	Khan, S. A., Davidson, B. R., Goldin, R. D., i in. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An update. <i>Gut</i> , 2012, 61(12), 1657–1669.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 29.07.2026 r.)
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020. Warszawa 2023.
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.
Macmillan 2024	Macmillan Care Support, FOLFOX, https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/folfox , (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Makawita 2024	Makawita S., Lee S., Kong E., i in., Comprehensive Immunogenomic Profiling of <i>IDH1</i> -/2-Altered Cholangiocarcinoma. <i>JCO Precis Oncol.</i> 2024 Mar;8:e2300544
Mavros 2014	Mavros, M. N., Economopoulos, K. P., Alexiou, V. G., i Pawlik, T. M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Surgery</i> , 2014, 149(6), 565. https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1857649 (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Menon 2024	Menon G., Garikipati S.C., Roy P., Cholangiocarcinoma, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan: 1-17
Mihalache 2010	Mihalache, F., Tantau, M., Diaconu, B., i Acalovschi, M. Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: A prospective study over a 4 year period. <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD</i> , 2010, 19(3), 285–290.
NHS 2024	NHS inform, Cancer-related fatigue, https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/cancer/side-effects/cancer-related-fatigue/ , (data dostępu: 29.07.2026 r.)
O'Connor 2020	O'Connor G., Nutrition for the CCA patient, <i>HCA Healthcare UK</i> 2020:1-31
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.
Oh 2022	Oh, D.-Y., Ruth He, A., Qin, S., i in. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>NEJM Evidence</i> , 2022, 1(8).
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
Orphanet 2012	Cholangiocarcinoma, Last update: September 2012, https://www.orpha.net/en/disease/detail/70567 (data dostępu: 29.07.2026 r.)
Parasuraman 2023	Parasuraman S., Thiel E., Park J., Teschemaker A., Productivity loss outcomes and costs among patients with cholangiocarcinoma in the United States: an economic evaluation 2023, <i>Journal of Medical Economics</i> , 26:1, 454-462

Referencja	Opis bibliograficzny
Qurashi 2023	Qurashi, M., Vithayathil, M., i Khan, S. A. Epidemiology of cholangiocarcinoma. European Journal of Surgical Oncology, 2023, 107064.
Ramsey 2016	Ramsey S. D., Bansal A., Fedorenko C. R., i in., Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2016 Mar 20;34(9): 980-6
Rimini 2023	Rimini M, Fabregat-Franco C, Persano M, i in. Clinical Outcomes After Progression on First-Line Therapies in IDH1 Mutated Versus Wild-Type Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients. Target Oncol. 2023;18(1):139-145
Rodrigues 2021	Rodrigues P.M., Olaizola P., Paiva N.A., i in. Pathogenesis of cholangiocarcinoma. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2021, 16(1), 433–463
Rozporządzenie MZ	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
Somjaivong 2011	Somjaivong B., Thanasilp S., Preechawong S., Sloan R., The influence of symptoms, social support, uncertainty, and coping on health-related quality of life among cholangiocarcinoma patients in northeast thailand. Cancer Nursing, 2011, 34(6), 434–442.
TLI 2024	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tibsovo (ivosydenib) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii, Opracowanie analityczne, Nr: WS.425.6.2023 Data ukończenia: 22.02.2024 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 2024	Valle J. W., Sabater J., Fan L., i in., EE431. The Economic Burden of Advanced/Metastatic Biliary Tract Cancer: A Systematic Literature Review, Presented at The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) EU; 17 November - 20 November; Barcelona, Spain
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. BMC Gastroenterology, 2016, 16(1), 117.
Ying 2019	Ying J., Chen J., Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2019, 139, 134–142.
Yusoff 2012	Yusoff A.R., Siti Z.M., Muzammil A.R., i in. Cholangiocarcinoma: A 10-year experience of a single tertiary centre in the multi ethnicity-Malaysia. The Medical Journal of Malaysia, 2012, 67(1), 45–51.
Zarządzenie 2025a	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ z dnia 23 grudnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie 2025b	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.)
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. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669-1677
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2023	Alberta Health Services – Guideline Resource Unit. Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer. Clinical Practice Guideline GI-010 – Version 6. Effective date: June 2023

Referencja	Opis bibliograficzny
AWTTC 2023	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Our Committes https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivosidenib-tibsovo/ (data dostępu: 29.07.2026 r.)
CDA-AMC 2026	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada, ivosidenib, https://www.cda-amc.ca/ivosidenib-0 (data dostępu: 29.07.2026 r.)
BSG 2023	Rushbrook S.M., Kendall T.J., Zen Y., i in., British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma, „Gut” t. 73 nr 1 (2024)
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
EASL-ILCA 2023	European Association for the Study of the Liver, EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma, Journal of Hepatology, July 2023. vol. 79; 181-208
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
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 IDH1 R132 mutation, after at least 1 prior therapy) of 18 January 2024
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss, Benefit assessment procedure for the active ingredient ivosidenib (re-evaluation orphan > 30 million: cholangiocarcinoma with IDH1-R132 mutation, after at least 1 prior therapy), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1322/#nutzenbewertung (data dostępu: 29.07.2026 r.)
HAS 2023	Haute Autorite de Sante, SUMMARY ivosidenib TIBSOVO 250 mg, film-coated tablet Indication extension Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 20 December 2023
HAS 2025	Haute Autorite de Sante, Décision n° 2025.0016/DC/SEM du 23 janvier 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TIBSOVO (ivosidenib)
Medicínradet 2025	Medicínrådets anbefaling vedrørende ivosidenib til behandling af cholangio-carcinom med IDH1 (R132)-mutation efter mindst én tidligere systemisk behandling, Nationalt dansk appendix til fælles nordisk rapport, 2025
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers Version 1.2026, March 10, 2026
NCPE 2025	NCPE Assessment Plain English Summary, Drug name: Ivosidenib (pronounced i-VOH-sih-deh-nib) for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation who were previously treated with at least one prior line of systemic therapy. March 2025 HTA ID: 23016
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
PBAC 2024	PBAC, IVOSIDENIB, Tablet 250 mg, Tibsovo®, Servier Laboratories Aust. Pty. Ltd. Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Macarulla T., Adeva J., Cano Osuna M.T., i in., SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for biliary tract cancer (2025). Clin Transl Oncol. 2025;27(8):3293-3306
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, Healthcare Improvement Scotland, ivosidenib film-coated tablets (Tibsovo®), 09 August 2024

Referencja	Opis bibliograficzny
Wytyczne polskie 2025	Krzakowski M., Potemski P., Grąt M., i in., Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych, Onkol Prakt Klin Edu 2025;11(2): 79-98
