



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o refundację
leku **Tibsovo (iwosydenib)**
w ramach 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)”
Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.11.2026

Data ukończenia: 12 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Servier Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Servier Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Servier Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna. (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CCA	rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRI	schemat chemioterapii: irynotekan, kwas folinowy, 5-fluorouracyl
FOLFOX	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPTW	ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa otrzymania leczenia (Inverse Probability of Treatment Weighting)
IWO	iwosydenib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)

OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (progression free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SDi	choroba stabilna (stable disease)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	22
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
5. Ocena analizy ekonomicznej	31
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	31
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	32
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	33
5.2.2. Wyniki analizy progowej	33
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	34
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	35
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	39
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	39
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	42

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	43
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	46
10.	Źródła	47

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.06.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.463.2026.18.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Tibsovo, ivosidenibum, tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl., GTIN: 03664898120737
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach 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)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca, 1317.0, Iwosydenib

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

Wnioskodawca:

Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Burakowska 14
01-066 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Tibsovo (iwosydenib) 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, w ramach 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)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tibsovo (iwosydenib) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tibsovo (iwosydenib)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl., GTIN: 03664898120737						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Lek Tibsovo aktualnie jest refundowany w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132.

W 2024 roku lek Tibsovo był poddany ocenie w Agencji jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) we wskazaniu leczenie przerzutowego raka dróg żółciowych, z mutacją IDH1, jednak ostatecznie nie znalazł się na wykazie TLI.

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych (CCA) stanowi drugi co do częstości występowania pierwotny nowotwór złośliwy wątroby, natomiast mutacje genów IDH należą do najczęściej spotykanych aberracji genetycznych u chorych na CCA. U chorych z zaawansowanym CCA, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego, wskazane jest przeprowadzenie szczegółowej analizy molekularnej. Najbardziej efektywną metodą jest jednocześnie badanie wielu genów z wykorzystaniem ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji (NGS).

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. Około 10-20% wszystkich zachorowań na wewnątrzkomórkowe CCA to chorzy z mutacją IDH1. 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. 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.

Według danych KRN nowotwory dróg żółciowych odpowiadają w Polsce za około 1% wszystkich zachorowań onkologicznych i 2,5% zgonów nowotworowych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną technologię wskazano schemat FOLFOX. Obejmuje on oksaliplatynę, 5-fluorouracyl oraz leukoworynę. Komparator zgodny z aktualnymi wytycznymi oraz rekomendacjami finansowymi.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii;
- przedstawicielki organizacji pacjenckiej Elżbiety Kozik, Prezeski Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż jako aktualnie stosowane technologie medyczne w leczeniu pacjentów z omawianym wskazaniem wymienia DDP (cisplatyna) + GEM (gemcytabina) lub mono GEM, GEM + OXA (oksaliplatyna) lub schemat FOLFOX, 5FU (5-fluorouracyl) + leucovorin lub kapecytabina. Zdaniem ekspertki iwosydenib jest najskuteczniejszą opcją leczenia ze względu na brak opcji terapeutycznych wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych z współistniejącą mutacją IDH1.

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazuje konieczność rutynowej oceny występowania mutacji IDH1 R132 w zaawansowanych i przerzutowych nowotworach złośliwych dróg żółciowych w pierwszej linii leczenia.

Przedstawicielka organizacji pacjenckiej Elżbieta Kozik zwraca uwagę na problem związany z późną diagnozą pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Przedstawicielka organizacji podkreśla istotność w dostępie do nowych opcji terapeutycznych dla pacjentów w omawianym wskazaniu. Zwraca również uwagę na potrzebę edukacji zwiększającej świadomość oraz właściwej diagnostyki co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

IWO vs FOLFOX – porównanie z historyczną grupą kontrolną (Niger 2025)

PFS i OS

Wykazano istotną statystycznie przewagę w populacji po dopasowaniu IPTW w grupie pacjentów stosujących IWO w porównaniu z grupą leczoną schematem FOLFOX w zakresie:

- PFS (mediana wynosząca odpowiednio 6,9 mies. vs 2,1 mies.), HR = 0,36 (95%CI: 0,20; 0,64),
- OS (mediana wynosząca odpowiednio 15,9 mies. vs 9,0 mies.), HR = 0,47 (95%CI: 0,23; 0,96).

Odpowiedź na leczenie

W publikacji Niger 2025 kontrolę choroby DCR (odpowiedź obiektywna na leczenie + stabilizacja choroby) uzyskało 50% pacjentów w populacji ogółem, a odpowiedź częściową (PR) odnotowano u 13,6% pacjentów w populacji ogółem. Nie podano wystarczających danych do wskazania wartości % odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach.

IWO vs PLC (ClarIDHy)

PFS i OS

Wykazano istotną statystycznie przewagę w grupie pacjentów stosujących IWO w porównaniu z grupą stosującą PLC w zakresie:

- PFS (mediana wynosząca odpowiednio 2,7 mies. vs 1,4 mies.), HR = 0,37 (95%CI: 0,25; 0,54),
- OS (analiza RPSFT) (mediana wynosząca odpowiednio 10,3 mies. vs 5,1 mies.), HR = 0,52 (95%CI: 0,36; 0,74).

Odpowiedź na leczenie

Niezależnie od oceny (centralna lub regionalna), odsetek chorych z ORR wyniósł 2-3% chorych w grupie IWO, natomiast w grupie PLC, PR stwierdzono wyłącznie u 1 chorego i wyłącznie w ramach oceny regionalnej.

Niezależnie od oceny (centralna lub regionalna), odsetek chorych z PR wyniósł 2-3% chorych w grupie IWO, natomiast w grupie PLC, PR stwierdzono wyłącznie u 1 chorego i wyłącznie w ramach oceny regionalnej.

W grupie IWO chorobę stabilną raportowano u ok. 51% (48% w ocenie regionalnej) chorych w porównaniu z ok. 28% w grupie PLC (ok. 38% w ocenie regionalnej).

Analiza bezpieczeństwa

IWO vs FOLFOX

AE prowadzące do zgonu w grupie IWO raportowano u 4,9% chorych, a w grupie FOLFOX (badanie ABC-06) u 8,6% chorych.

W grupie FOLFOX raportowano również wyższy odsetek chorych z TEAE/AE w ≥ 3 . stopniu nasilenia w zestawieniu z grupą IWO (69,1% oraz 50,4%), wśród których większość w ramieniu FOLFOX z badania ABC-06 (ok. 38%) stanowiły zdarzenia związane z chemioterapią.

Zdarzenia raportowane częściej w grupie FOLFOX w porównaniu do IWO stanowiły zmęczenie (11% vs 2%) oraz neutropenia (12% vs 1%).

IWO vs PLC

Bezpieczeństwo ogółem

Stwierdzono istotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie IWO względem PLC w zakresie:

- zgonów ogółem, RD = 0,05 (95% CI: 0,003; 0,09),
- TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia związanych z leczeniem RD = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,12),
- TEAE związanych z leczeniem, RD = 0,27 (95% CI: 0,12; 0,42).

SAE

W przypadku żadnego z SAE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między IWO a PLC.

Poszczególne TEAE

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

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

Analiza ekonomiczna

W analizie ekonomicznej zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie iwosydenibu w miejsce schematu FOLFOX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania iwosydenib vs FOLFOX wyniósł 997 072,89 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W AKL wnioskodawca przedstawił badanie retrospektywne z grupą historyczną, które nie jest badaniem bezpośrednim. W związku z brakiem badań *head to head*, w których wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR**.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Tibsovo przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych (tj. schemat FOLFOX) do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [REDACTED] pacjentów zarówno w pierwszym jak i w drugim roku refundacji.

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDACTED]. Całkowite wydatki NFZ w wariancie prawdopodobnym wyniosą [REDACTED] oraz 7,2 (6,3-8) mln zł w I roku i 16,6 (14,6-18,6) mln zł w II roku refundacji (bez RSS).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie wskazano uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych (G-BA 2024, PBAC 2024, HAS 2023) zwraca się głównie uwagę na korzyści

kliniczne względem schematu FOLFOX. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (SMC 2024, NICE 2024). W rekomendacjach negatywnych (Medicinradet 2025, NCPE 2025) zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty terapii i niską jakość dowodów klinicznych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tibsovo, ivosidenibum, tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl., GTIN: 03664898120737
Kod ATC	L01XM02, leki przeciwnowotworowe; inhibitory dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH)
Droga podania	doustna
Dawkowanie	Zalecana dawka to 500 mg ivosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ivosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfa ketoglutaran (α -KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania ivosydenibu poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-HG i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 3) dodatni status fuzji lub rearanżacji FGFR 2 potwierdzony przy użyciu zwalidowanego badania diagnostycznego – dotyczy terapii pemigatynibem; 4) dodatni status mutacji IDH1 R132, potwierdzony przy użyciu odpowiedniego testu diagnostycznego – dotyczy terapii ivosydenibem. 5) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa – dotyczy terapii durwalumabem i pemigatynibem; 11) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym); 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 13) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni durwalumabem lub pemigatynibem, lub ivosydenibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1728/001, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 maja 2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną. Monoterapia produktem leczniczym Tibsovo jest wskazana 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.
Status leku sierociego	Tak [EMA 2018]

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Tibsovo, projekt programu lekowego B.5

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>)
- <https://www.tripdatabase.com>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w 16.07.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2023 roku.

Najnowsze wytyczne, w tym PTOK, ESMO, NCCN oraz SEOM w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych w II i kolejnych liniach leczenia zalecają schemat FOLFOX, a w niektórych przypadkach schemat FOLFIRI, natomiast w celu stosowania terapii celowanej pacjenci powinni przejść profilowanie molekularne. W omawianym wskazaniu, tj. po potwierdzeniu mutacji IDH1, rekomendowaną terapią jest leczenie iwosydenibem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025	I linia leczenia: • Standardowym leczeniem pierwszej linii chorych bez przeciwwskazań jest skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną, optymalnie z dodatkiem durwalumabu lub pembrolizumabu (I, A). • U chorych z przeciwwskazaniami do cisplatyny można zastosować oksaliplatynę (I, C). • U chorych niekwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii można zastosować monoterapię gemcytabiną (III, B) II linia leczenia: • Standardową opcją leczenia drugiej linii, niezależną od obecności biomarkerów, jest chemioterapia FOLFOX (I, A). Opcją leczenia drugiej i kolejnych linii w razie wykrycia obecności mutacji IDH1 jest zastosowanie iwosydenibu (I, A), a w przypadku obecności fuzji/rearanżacji FGFR2 pemigatynibu lub futibatynibu (II, A). • Dodatkowymi opcjami leczenia drugiej i kolejnych linii są inhibitory NTRK u chorych z fuzją NTRK1/2/3 oraz pembrolizumab u chorych z dużym stopniem MSI lub dMMR (II, B). • 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). • Wobec ograniczonych możliwości postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia zawsze należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badań klinicznych (IV, A) <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</i> <i>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</i> <i>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i> <i>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i> <i>C – wskazania określone indywidualnie.</i>
NCCN 2025	Chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym CCA: I linia leczenia: - chemioterapia: - CIS + GEM + DUR [kategoria 1] Chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia CIS, mogą otrzymać karboplatynę; - CIS + GEM + PEMB [kategoria 1]; - 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; - leczenie celowane (uzasadnione przypadki u chorych z potwierdzonymi mutacjami): - chorzy z fuzją genu NTRK: entrectynib / larotrectynib / repotrectynib; - 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 RET: pralsetynib [kategoria 2B] / selpercetynib [kategoria 2B]; II linia leczenia: - FOLFOX – standard leczenia; - FOLFIRI (5-fluoracyl + irynotekan + leukoworyna) [kategoria 2B]; - regorafenib [kategoria 2B], można rozważyć zastosowanie terapii wymienianych w ramach 1. linii leczenia choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej, - niwolumab [kategoria 2B] – w uzasadnionych przypadkach; - leczenie celowane: iwosydenib – chorzy z mutacją IDH1 [kategoria 1]; - entrectynib / larotrectynib / repotrectynib – chorzy z fuzją genu NTRK; - pemigatynib, futybatynib, erdafitynib – chorzy z fuzjami lub rearanżacjami FGFR2; - 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; - niwolumab + ipilimumab (brak danych dla chorych leczonych wcześniej inhibitorami punktu kontrolnego)8 / pembrolizumab (ograniczone dane kliniczne) – chorzy z TMB-H; - dabrafenib + trametinib – chorzy z mutacją BRAF V600E; - fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+); trastuzumab + pertuzumab; tucatinib + trastuzumab (zatwierdzony lek biopodobny może być zamiennikiem trastuzumabu), zanidatamab-hrii (IHC3+) – chorzy z nowotworami HER2-dodatnimi; - selpercetynib, pralsetynib [kategoria 2B]- chorzy z fuzją genu RET; - adagrasib – chorzy z mutacją KRAS G12C. Wszystkie zalecenia zostały przypisane do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej Sila rekomendacji: 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednoznaczna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji. 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednoznaczna 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.
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. I linia leczenia: - CIS + GEM + DUR [I, A]; - CIS + GEM + PEMB [I, A]; II linia leczenia: - FOLFOX – standard leczenia [I, A; MCBS: 1 – wskazanie raka dróg żółciowych pozarejestacyjne]; 5-FLU ± irynotekan – leczenie alternatywne [II, C]; - leczenie celowane: iwosydenib – chorzy z mutacją IDH1 [I, A; MCBS: 2; ESCAT: I-A]; - pemigatynib, futybatynib – chorzy z fuzją genu FGFR2 [III, A; MCBS: 2/3; ESCAT: I-B]; - dabrafenib + trametinib – chorzy z fuzją BRAF [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-B]; o PEMB – chorzy z MSI-H / dMMR oraz progresją lub nietolerancją wcześniejszego leczenia [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o trastuzumab+deruksytakan lub zanidatamab – chorzy z nadekspresją i/lub amplifikacją HER2 [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]; - o inhibitory polimerazy poli (ADP-rybozy) – chorzy z mutacjami w genie BRCA1/2 lub genie PALB2 [V, B; ESCAT: II-A]; - o inhibitory NRTK (entrektytib, larotrektytib, repotrektytib) – chorzy z fuzjami NTRK [entrektytib i larotrektytib: III, A; MCBS: 3, repotrektytib: III, A; dla wszystkich ESCAT: I-C]; - o selperkatybib – chorzy z fuzją RET [III, A; MCBS: 3; ESCAT: I-C]. Poziom dowodu: <i>I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i> <i>II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.</i> <i>III – badania prospektywne kohortowe.</i> <i>IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control).</i> <i>V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i> <i>Sila rekomendacji:</i> <i>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane.</i> <i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane.</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie.</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane.</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane</i> <u>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</u> – odnosi się tylko do zmian genomowych: <i>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> <i>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> <i>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.</i> <i>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.</i> <i>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.</i>
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	I linia leczenia: - o CIS + GEM + DUR [I, A]; - o CIS + GEM + PEMB [I, A]; - o Monoterapia GEM [I, A], lub skojarzenie GEM z OXA jako alternatywa [II, A] – w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii lub CIS; II linia leczenia: - o FOLFOX – standard leczenia [I, A]; - o monoterapia fluoropirymidynami (5-FLU/LEU lub KAP), lub monoterapia tradycyjnym irinotekaniem – brak kwalifikacji do leczenia skojarzonego [II, B]; - o FOLFIRI – można rozważyć w wyjątkowo wyselekcjonowanych przypadkach chorych [II, C]. • leczenie celowane: (po progresji co najmniej 1 wcześniejszej linii terapii ogólnoustrojowej): - o iwosydenib – chorzy z CCA i mutacją IDH1 [I, A]; - o inhibitory FGFR (pemigatynib i futibatynib) – chorzy z fuzjami FGFR2 [III, A]; o dabrafenib + trametynib – chorzy z mutacją BRAF V600E [III, A]; - o 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]; - o inhibitory NTRK (entrektytib lub larotrektytib) – chorzy z fuzjami NTRK, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o terapię ukierunkowaną na HER2 (trastuzumab + pertuzumab, trastuzumab + derukstekan, zanidatamab) – chorzy z nadekspresją lub amplifikacją HER2, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]; - o selperkatynib – chorzy z fuzjami RET, którzy przeszli progresję lub nie tolerują wcześniejszego leczenia [III, A]. o jako opcję leczenia można rozważyć udział w badaniach klinicznych. Poziom dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędów systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność. III – badania prospektywne kohortowe. IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. case-control). V – badania bez grup kontrolnych, raporty przypadków, opinie ekspertów. Sila 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. 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, nie rekomendowane. E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nie rekomendowane.
EASL 2025	I linia leczenia: - 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]; II linia leczenia: - 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]. Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym raka przewodów żółciowych zewnątrztrawobowych powinni przejść profilowanie molekularne, aby zidentyfikować i leczyć możliwe do zastosowania zmiany, należy wspierać ich udział w badaniach klinicznych (LoE 2, mocne zalecenie, silny konsensus). Jakość dowodów naukowych: 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. Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.

EASL - European Association for the Study of the Liver; ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SEOM-GEMCAD-TTD - Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) – Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (GEMCAD) – Spanish Cooperative Group for Digestive Tumour Therapy (TTD)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Schemat FOLFOX	Tak	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz rekomendacjami finansowymi jako komparator 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	Komparator prawidłowy.

		oraz zależnych od decyzji lekarza prowadzącego.	
--	--	---	--

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii. Niezgodna włączenia, z np. kryteriami choroby z populacji pediatrycznej. Charakterystyka Populacji populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Populacja w której większość chorych Programu lekowego. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Tibsovo.	Niezgodna włączenia, z np. kryteriami choroby 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]).	Brak uwag.
Interwencja	Iwosydenib 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.	Brak uwag.
Komparatory	FOLFOX (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna) Z uwagi na możliwość zindywidualizowania leczenia, dawkowanie leków wchodzących w schemat FOLFOX zgodne z praktyką kliniczną. 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). Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	• przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • odpowiedź na leczenie (np. obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Brak uwag.
Typ badań	• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), • badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), • badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie, • publikacje pełnotekstowe, • publikacje w języku polskim i angielskim	• przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, • publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag.
Inne kryteria	-	-	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań, w tym:

- 1 rejestracyjne badanie RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy ClariDHy (*Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, Zhu 2021b, Prager 2024*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwa IWO oraz PLC;
- 1 badanie obserwacyjne z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie *Niger 2025* oceniające skuteczność IWO względem historycznej grupy kontrolnej FOLFOX/CAPOX14. W publikacji przedstawiono również wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla pojedynczego ramienia chorych otrzymujących IWO;
- 2 badania obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IWO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej:
 - badanie obserwacyjne, retrospektywne (RWE w Polsce, dane z RDTL) *Cybulska-Stopa 2025*;
 - badanie obserwacyjne, z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie *Rimini 2023*;
 - obserwacyjne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe *Dreikhausen 2026*.
- 1 niezakończone badanie eksperymentalne, jednoramienne ProviDHe, dotyczące stosowania IWO w ramach wczesnego dostępu do leku (*Bridgewater 2025, Casadei Gardini 2025, dane ze stron NCT05876754 oraz ivosidenib-cca.info, [redacted]*).

Dodatkowo włączono do przeglądu 3 opracowania wtórne, w których podsumowano dane dotyczące stosowania nowoczesnych terapii celowych u chorych z zaawansowanymi nowotworami, w tym nowotworami dróg żółciowych: *Kazmi 2025, Matranga 2025, Qasim 2025*.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leku Tibsovo we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ClarIDHy (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, Zhu 2021b, Prager 2024) Źródło finansowania: Agios Pharmaceuticals, Inc	Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, badanie kliniczne, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Liczba ośrodków: 49 w 6 krajach (Francja, Włochy, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania, USA); Randomizacja: 2:1 Zaślepienie: podwójnie zaślepione Typ hipotezy: superiority Okres obserwacji: Mediana czasu obserwacji dla PFS: 6,9 mies. Mediana czasu leczenia iwosydenibem: 2,6 mies. oraz placebo: 1,6 mies. data odcięcia danych: 31.01.2019 r. (Abou-Alfa 2020) Mediana czasu leczenia iwosydenibem: 2,8 mies. oraz PLC: 1,6 mies., data odcięcia danych: 31.05.2020 r. (Zhu 2021)	Interwencja badana: Iwosydenib 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (± 2 dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1. Interwencja kontrolna: Placebo 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (± 2 dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1.	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18. r.ż.; - potwierdzony histopatologicznie zaawansowany rak dróg żółciowych z mutacją IDH1; - maksymalnie dwie linie leczenia choroby zaawansowanej (nieoperacyjnej lub przerzutowej) w wywiadzie, z czego jedna oparta na GEM lub 5-FLU, przy braku wcześniejszej terapii inhibitorami IDH; - progresja choroby była oceniana przez lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej oraz raportu obrazowego; - przewidywany czas przeżycia – co najmniej 3 miesiące; - wynik w skali ECOG 0 lub 1; - obecność mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1; - utrzymanie parametrów hematologicznych oraz funkcji wątroby i nerek w granicach normy lub na poziomie akceptowalnym zgodnie z protokołem badania; - mutacja w genie IDH1 potwierdzona za pomocą sekwencjonowania nowej generacji na utrwalonej formalinie i zatopionej w parafinie tkance guza w (pochodzącej najlepiej z próbki pobranej w czasie ostatnich 3 lat lub ze świeżej biopsji guza) przy użyciu testu Oncomine Focus Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) w laboratorium posiadającym certyfikację Clinical Laboratory Improvement Amendments; - chorzy, którzy wcześniej stosowali leczenie miejscowe (w tym, ale nie wyłącznie, embolizację, chemoembolizację, ablację prądem o częstotliwości radiowej lub	Pierwszorzędowy: - przeżycie wolne od progresji choroby; Drugorzędowe: - przeżycie całkowite; - odpowiedź na leczenie; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.

			radioterapię), mogli zostać zakwalifikowani pod warunkiem, że mierzalna choroba znajdowała się poza polem leczenia lub w jego obrębie, ale wykazywała co najmniej 20% wzrost rozmiaru guza od czasu oceny po leczeniu.	
Niger 2025 Źródło finansowania: brak	Badanie obserwacyjne z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z historyczną grupą kontrolną. Liczba ośrodków: - grupa badana: 11 ośrodków (Włochy, Hiszpania, Niemcy); - historyczna grupa kontrolna: 7 ośrodków (6 we Włoszech i 1 w Hiszpani); Typ hipotezy: superiority dla porównania iwosydenib vs FOLFOX/CAPOX. Okres obserwacji: Mediana (95% CI): 11,9 (1,09; 23,2) mies., data odcięcia danych: 01.11.2024 r.	Interwencja badana: Iwosydenib w dawce 500 mg/dzień w nieprzerwanych 28-dniowych cyklach. Interwencja kontrolna (historyczna grupa kontrolna): FOLFOX/CAPOX w standardowych dawkach.	Kryteria włączenia dla iwosydenibu: - chorzy leczeni iwosydenibem od maja 2021 r. do września 2024 r.; - leczenie z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją IDH1. Kryteria włączenia do historycznej grupy kontrolnej FOLFOX/CAPOX: - chorzy leczeni FOLFOX/CAPOX w 2. linii leczenia między styczniem 2013 r. a marcem 2021 r.; - nowotwór możliwy do resekcji, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, histologicznie potwierdzony CCA z mutacją IDH1; - mutacja CCA wykryta przy użyciu NGS.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie (brak hierarchii): - przeżycie całkowite; - przeżycie bez progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.
Cybulska - Stopa 2025 Źródło finansowania: brak	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, leczenie w ramach RDTL. Liczba ośrodków: 10 ośrodków onkologicznych w Polsce. Typ hipotezy: n/d Okres obserwacji: mediana (zakres) czasu leczenia: 2,6 mies. (1,0; 13,9); data odcięcia danych: 30.11.2024 r.	Interwencja badana: Iwosydenib 500 mg (2 tabl. po 250 mg każda) doustnie raz na dobę.	Kryteria włączenia: - nieoperacyjny lub przerzutowy CCA z mutacją IDH1; - rozpoczęcie leczenia IWO pomiędzy 1.08.2023 r. a 31.07.2024 r.; - leczenie w ramach RDTL w Polsce.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie (brak hierarchii): - przeżycie całkowite; - przeżycie bez progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.
Rimini 2023 Źródło finansowania: brak	Badanie obserwacyjne, z retrospektywną analizą danych zbieranych prospektywnie, wieloośrodkowe. Liczba ośrodków: 6 ośrodków we Włoszech. Typ hipotezy: n/d Okres obserwacji: mediana (95% CI): 13,7 mies. (7,3; 16,5)	Interwencja badana: Iwosydenib 500 mg/dzień w ciągłych 28-dniowych cyklach w ramach programu leczenia chorego.	Kryteria włączenia: - stosowanie iwosydenibu w ramach programu leczenia chorych między 26.05.2021 r. a 24.11.2022 r.; - rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją IDH1.	Punkty końcowe uwzględnione w analizie (brak hierarchii): - przeżycie całkowite; - przeżycie bez progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.
ProviDhe (Bridgewater 2025, Casadei Gardini 2025, NCT05876754,	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, fazy IIIb, prowadzone w ramach programu wczesnego dostępu,	Interwencja badana: Iwosydenib 500 mg p.o. raz dziennie w sposób ciągły w 28-dniowych cyklach (±2	Kryteria włączenia*: - dorośli chorzy; - rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub	Punkty końcowe uwzględnione w analizie (brak hierarchii):

<i>ivosidenib-cca.info</i>, [redacted] Źródło finansowania: Servier	wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezakończone (w trakcie rekrutacji chorych).* Liczba ośrodków: [redacted] w 15 krajach (Austria, Niemcy, Holandia, Szwecja, Wielka Brytania, Australia, Belgia, Francja, Włochy, Hiszpania, Armenia, Irlandia, Rumunia, Korea Południowa, Kanada); Typ hipotezy: n/d Okres obserwacji: Data odcięcia danych: 17.01.2025 r. (mediana czasu leczenia: 2,8 miesiąca);	dni), począwszy od dnia 1. cyklu 1.	przerzutowego CCA z mutacją IDH1 (IDH1 R132C, R132L, R132G, R132H, R132S); - otrzymanie co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego; - stosowanie skutecznej antykoncepcji.	- przeżycie całkowite; - przeżycie bez progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.
Dreikhausen 2026 Źródło finansowania środki publiczne;	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej Liczba ośrodków: - grupa niemiecka: 4 (Niemcy); - grupa TriNetX: 40 (Stany Zjednoczone). Typ hipotezy: n/d Okres obserwacji: - kohorta niemiecka: mediana czasu obserwacji wyniosła 34,3 mies. (IQR: 20,7); - kohorta TriNetX: mediana czasu obserwacji wyniosła 12,2 mies. (IQR: 19,4).	Interwencja badana: IWO p.o.; brak danych o dawce. Średni czas trwania leczenia wyniósł 12,4 mies.[^] Leczenie wspomagające w grupie niemieckiej: w przypadku progresji choroby podczas leczenia IWO chorzy otrzymywali następujące schematy leczenia: FOLFIRI (n=5), FOLFOX (n=2), gemitabina+cisplatyna (n=2), lenwatynib+pembrolizumab (n=1), gemcytabina+nab-paklitaksel (n=1).	Kryteria włączenia (grupa niemiecka): - leczenie IWO; - nieoperacyjny lub przerzutowy CCA; - mutacja IDH1 potwierdzona sekwencjonowaniem nowej generacji. Kryteria włączenia (grupa TriNetX): - rozpoznanie CCA postawione między 1 stycznia 2014 r. a 31 grudnia 2024 r.; - otrzymanie co najmniej jednej recepty na IWO po rozpoznaniu; - co najmniej jedna udokumentowana wizyta kontrolna (rok lub później po rozpoczęciu leczenia IWO) lub zgon w czasie pierwszego roku od rozpoczęcia leczenia IWO;	Punkty końcowe uwzględnione w analizie (brak hierarchii): - przeżycie całkowite; - przeżycie bez progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.

*na podstawie danych przedstawionych na stronie clinicaltrials.gov

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 10.9 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 10.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną ClarIDHy oceniono w skali Jadad, a ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration (RoB 2.0). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS, a badania jednoramienne w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE).

W skali Jadad badanie ClarIDHy uzyskało maksymalną ilość czyli 5/5 punktów, a ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2.0 oceniono jako niskie.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji zostały przedstawione poniżej.

Tabela 7. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu ClarIDHy na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka
	ClarIDHy
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	niskie
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji	niskie
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	niskie
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	niskie
Błąd systematyczny związany ze stronnictwem raportowaniem wyników	niskie
Ogólna jakość	niskie

Badanie obserwacyjne Niger 2025 uzyskało 8/9 punktów w skali NOS (utrata punktu wynika z braku oceny punktu końcowego na początku badania).

Badanie Cybulski – Stopa 2025 oceniono na 14,5/18 punktów w skali IHE (utrata punktów związana jest z następującymi kwestiami: badanie retrospektywne, brak kryteriów wykluczenia, brak opisu leczenia wspomagającego, brak informacji na temat utraty chorych z badania).

Badanie Rimini 2023 oceniono na 15,5/18 punktów w skali IHE (utrata punktów związana jest z następującymi kwestiami: brak kryteriów wykluczenia, brak opisu leczenia wspomagającego, brak informacji na temat utraty chorych z badania).

Badanie Dreikhausen 2026 oceniono na 13,5/17 punktów w skali IHE w grupie niemieckiej (utrata punktów związana jest z następującymi kwestiami: badanie retrospektywne; chorzy włączani na różnych etapach choroby; brak jasnego opisu interwencji; niepełny opis dodatkowych interwencji) oraz na 12,5/17 punktów w grupie TriNetX (utrata punktów związana jest z następującymi kwestiami: badanie retrospektywne; chorzy włączani na różnych etapach choroby; brak jasnego opisu interwencji i dodatkowych interwencji; niepełna charakterystyka chorych).

Odstąpiono od przedstawiania oceny badania ProviDHe z uwagi na fakt, braku zakończenia badania.

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

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 10.8 oraz 10.9 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 7 AKL wnioskodawcy):

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

- *Wyniki przedstawione w badaniu ClarIDHy obarczone są pewnymi ograniczeniami:*
 - *w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali PLC, które nie stanowi komparatora dla IWO zdefiniowanego w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego;*
 - *autorzy publikacji wskazują, iż wysoce prawdopodobne jest, że oszacowanie efektu terapeutycznego w pierwotnej analizie OS było obarczone błędem systematycznym wynikającym z dopuszczenia krzyżowania (zmiana leczenia chorych z PLC na IWO). Możliwość zmiany leczenia została uwzględniona w projekcie badania na podstawie rekomendacji grup wsparcia chorych oraz klinicystów, co miało na celu ułatwienie rekrutacji rzadkiej populacji chorych z odpowiednią mutacją;*
 - *analizy danych w badaniu ClarIDHy dotyczących jakości życia były ograniczone przez niewielką liczebność próby w dniu 1. cyklu 2. oraz dniu 1. cyklu 3., co wynikało częściowo z szybkiej progresji choroby i związanego z tym wycofania chorych z badania, co jest charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej;*
- *w badaniu Niger 2025 historyczna grupa kontrolna obejmowała chorych leczonych schematem chemioterapii FOLFOX lub CAPOX w 2. linii leczenia. Zarówno w publikacji Niger 2025, jak i publikacji opisującej szczegółowo historyczną grupę kontrolną w kontekście oceny mutacji oraz leczenia w 1. linii (Rimini 2022), autorzy nie podali jaki odsetek chorych otrzymywał schemat FOLFOX.*

Należy podkreślić, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi FOLFOX pozostaje standardem postępowania w 2. linii leczenia. Co więcej, w załączniku 10.3³ przedstawiono szczegółową analizę porównawczą obu schematów chemioterapeutycznych pod względem ich skuteczności, wskazując na ich porównywalną skuteczność w ocenie przeżycia chorych;

- w badaniu Rimini 2023 oraz w badaniu Cybulska-Stopa 2025 włączono chorych otrzymujących IWO głównie w 3. linii leczenia (odpowiednio 64% i 77% chorych) oraz w 4. linii (odpowiednio 18% i 8% chorych). Takie zastosowanie IWO jest zgodne z zapisem rejestracyjnym leku. Jednakże wytyczne kliniczne zalecają podawanie IWO już w 2. linii leczenia. Różnice z umiejscowienia terapii IWO w badaniach RWE na dalszym etapie leczenia prawdopodobnie wynikają z faktu, iż terapia IWO w badaniu Rimini 2023 była prowadzona w ramach programu leczenia chorych (ang. named patient use program), który umożliwia zastosowanie produktu niedopuszczonego jeszcze do obrotu we Włoszech, a w badaniu Cybulska-Stopa 2025 terapia IWO prowadzona była w ramach RDTL (jako terapia ostatniego wyboru);
- w badaniu Niger 2025 ze względu na retrospektywny charakter badania, dokładność kategoryzacji odpowiedzi między PR a SDi może być obciążona potencjalnym błędem; ponieważ oceny obrazowe były wykonywane lokalnie i nie podlegały centralnej weryfikacji, zmienność między obserwatorami mogła dodatkowo wpłynąć na dokładność oceny odpowiedzi;
- w badaniu Niger 2025 nie podano szczegółowych informacji dotyczących odsetka chorych z wynikiem ECOG wynoszącym 1. Podano jedynie informację, iż ok. 52% chorych charakteryzowało się wynikiem ECOG ≥ 1 . Z uwagi na dane z innych badań chorych leczonych IWO, a także danych dla historycznej grupy kontrolnej (w publikacji Rimini 2022, zawierającej opis populacji, z której dobrano historyczną grupę kontrolną do porównania z IWO podano, iż chorzy z ECOG 0-1 stanowili ok. 75% chorych ogółem, a dla ok. 19% chorych brak było danych), przyjęto, że wynik ECOG u zdecydowanej większości chorych prawdopodobnie wynosi 0 lub 1;
- w badaniu Dreikhausen 2026 nie podano wystarczających informacji, aby potwierdzić zgodność populacji z kohorty TriNetX względem populacji wnioskowanej. Nie wskazano czy kohorta chorych z tej bazy, stosujących IWO, miała potwierdzony status mutacji IHD1. Nie podano również informacji o stanie sprawności ECOG w tej grupie chorych oraz o linii leczenia w której podawany był iwosydenib. Niemniej jednak należy uwzględnić fakt, iż baza ta zbierała dane z rzeczywistej praktyki klinicznej na świecie. Zatem biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne dla leku Tibsovo® założono, że większość chorych w tej kohorcie spełniała kryteria włączenia do analizy. Szczególnie w odniesieniu do obecności mutacji IDH1 oraz o braku przeciwwskazań do stosowania leku.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 7 AKL Wnioskodawcy):

- porównanie bezpośrednie skuteczności stosowania IWO względem komparatora (FOLFOX), dostępne było jedynie na podstawie badania RWE (porównanie z historyczną grupą kontrolną). Mimo, iż porównanie to nie zostało zaprojektowane jako randomizowane badanie kliniczne, w analizie przeprowadzono dopasowanie chorych metodą IPTW. Co więcej, obie porównywane grupy uznano za homogeniczne na podstawie analizy danych demograficznych, co prowadzi do zwiększenia wiarygodności wyników porównania;
- nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie bezpośrednie profilu bezpieczeństwa IWO względem komparatora (FOLFOX). W związku z powyższym przedstawiono szeroki opis profilu bezpieczeństwa iwosydenibu oraz podjęto próbę zestawienia wyników bezpieczeństwa z badania dla schematu FOLFOX (badanie ABC-06) z wynikami dla IWO (badanie ClarIDHy) (szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 4.5);
- badania RWE przeprowadzono na niewielkiej grupie chorych, co może prowadzić do błędów selekcji. Mała wielkość próby ogranicza również możliwość przeprowadzenia odpowiedniego porównania z innymi wynikami badań prospektywnych lub badań retrospektywnych przeprowadzonych na większej próbie, a także możliwość przeprowadzenia szerszych analiz statystycznych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

³ Załącznik dostępny jest w analizie klinicznej Wnioskodawcy

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanego badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną technologię z komparatorem. Porównanie oparte zostało na badaniu obserwacyjnym z historyczną grupą kontrolną.
- Należy zwrócić uwagę na niepewności związane z okresami leczenia pacjentów w badaniu Niger 2025. Pacjenci leczeni schematem FOLFOX pochodzili z wcześniejszego okresu (pomiędzy styczniem 2013 r. a marcem 2021 r.), z kolei pacjenci otrzymujący wnioskowaną technologię (IWO) otrzymywali leczenie później (od maja 2021 r. do września 2024 r.). W związku z różnicą czasową mogło dojść do zmian praktyki klinicznej czy opieki wspomagającej w leczeniu pacjentów w omawianym wskazaniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

IWO vs FOLFOX – porównanie z historyczną grupą kontrolną (Niger 2025)

Ocenę skuteczności praktycznej IWO względem FOLFOX przedstawiono na podstawie badania obserwacyjnego Niger 2025. Grupa chorych leczona IWO została porównana z historyczną kohortą chorych leczonych FOLFOX w II linii.

Punkty końcowe uwzględnione w ramach przeprowadzonego porównania:

- PSF,
- OS,
- odpowiedź na leczenie.

Wyniki dla porównania zostały zaprezentowane w analizie jednoczynnikowej oraz w populacji po dopasowaniu IPTW, czyli odwrotnym prawdopodobieństwie ważenia leczenia (na podstawie obliczonego wyniku skłonności wygenerowano IPTW w celu zrównoważenia cech klinicznych i wyników leczenia u każdego chorego w obu grupach).

PFS i OS

Wykazano istotną statystycznie przewagę w populacji po dopasowaniu IPTW w grupie pacjentów stosujących IWO w porównaniu z grupą leczoną schematem FOLFOX w zakresie:

- PFS (mediana wynosząca odpowiednio 6,9 mies. vs 2,1 mies.), HR = 0,36 (95%CI: 0,20; 0,64),
- OS (mediana wynosząca odpowiednio 15,9 mies. vs 9,0 mies.), HR = 0,47 (95%CI: 0,23; 0,96).

Odpowiedź na leczenie

W publikacji Niger 2025 kontrolę choroby (DCR) uzyskało 50% pacjentów w populacji ogółem, a odpowiedź częściową (PR) odnotowano u 13,6% pacjentów w populacji ogółem. Nie podano wystarczających danych do wskazania wartości % odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach.

IWO vs PLC (ClarIDHy)

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

- PFS,
- OS,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia.

PFS i OS

Wykazano istotną statystycznie przewagę w grupie pacjentów stosujących IWO w porównaniu z grupą stosującą PLC w zakresie:

- PFS (mediana wynosząca odpowiednio 2,7 mies. vs 1,4 mies.), HR = 0,37 (95%CI: 0,25; 0,54),
- OS (analiza RPSFT) (mediana wynosząca odpowiednio 10,3 mies. vs 5,1 mies.), HR = 0,52 (95%CI: 0,36; 0,74).

Odpowiedź na leczenie

Niezależnie od oceny (centralna lub regionalna), odsetek chorych z ORR wyniósł 2-3% chorych w grupie IWO, natomiast w grupie PLC, PR stwierdzono wyłącznie u 1 chorego i wyłącznie w ramach oceny regionalnej.

Niezależnie od oceny (centralna lub regionalna), odsetek chorych z PR wyniósł 2-3% chorych w grupie IWO, natomiast w grupie PLC, PR stwierdzono wyłącznie u 1 chorego i wyłącznie w ramach oceny regionalnej.

W grupie IWO chorobę stabilną raportowano u ok. 51% (48% w ocenie regionalnej) chorych w porównaniu z ok. 28% w grupie PLC (ok. 38% w ocenie regionalnej).

Jakość życia

W badaniu ClarIDHy oceniono również jakość życia chorych z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ. Na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnotowano istotnie lepszą jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego u chorych leczonych IWO w porównaniu z PLC (ocena w 1. dniu 2. oraz w 1. dniu 3. cyklu). Istotnie statystycznie lepsze wyniki w porównaniu IWO vs PLC otrzymano również w ocenie bólu w 1. dniu 2. cyklu.

Natomiast wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-BIL21, przeznaczonego dla chorych na CCA, nie wskazywały na istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w ocenie analizowanych podskali.

Tabela 8. Wyniki skuteczności porównanie IWO vs FOLFOX; IWO vs PLC (Niger 2025, ClarIDHy)

Parametr	Rodzaj analizy	OBS; DCO mediana (IQR)	IWO Mediana (95% CI)	FOLFOX Mediana (95% CI)	HR (95% CI)
Niger 2025 – porównanie IWO vs FOLFOX					
PFS [mies.]	Przed dopasowaniem	11,9 (1,09; 23,2)^	4,1 (b/d) N=20	2,8 (b/d) N=41	0,47 (0,26; 0,84)
	Po dopasowaniu IPTW		6,9 (b/d) N=20	2,1 (b/d) N=39	0,36 (0,20; 0,64)
OS [mies.]	Przed dopasowaniem		NO N=20	9,1 (b/d) N=41	0,46 (0,23; 0,96)
	Po dopasowaniu IPTW		15,9 (b/d) N=20	9,0 (b/d) N=41	0,47 (0,23; 0,96)
ClarIDHy – porównanie IWO vs PLC					
PFS [mies.]	ITT (IRC)	6,9 (2,8; 10,9); DCO: 31.01.2019 r.	2,7 (1,6; 4,2) N=124	1,4 (1,4; 1,6) N=61	0,37 (0,25; 0,54)
OS [mies.]	ITT (IRC)	DCO: 21.06.2021 r.	10,3 (7,8; 12,4) N=126	7,5 (4,8; 11,1) N=61	0,82 (0,58; 1,14)
	RPSFT – z ponowną cenzurą		10,3 (7,8; 12,4) N=126	5,1 (3,8; 7,7) N=61	0,52 (0,36; 0,74)

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

NO – nie osiągnięto;

Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności IWO (Cybulska Stopa 2025, Rimini 2023, ProviDHe, Dreikhausen 2026)

Mediana PFS dla stosujących IWO wynosiła:

- 2,5 miesiąca w badaniu Cybulska- Stopa 2025,
- 4,4 miesiąca w badaniu Rimini 2023,
- 4,7 miesiąca w badaniu ProviDHe,
- 5,6 miesiąca w badaniu Dreikhausen 2026.

Mediana OS dla stosujących IWO wyniosła:

- 6,3 miesiąca w badaniu Cybulska- Stopa 2025,
- 15 miesięcy w badaniu Rimini 2023,
- 15,5 miesiąca w badaniu ProviDHe,
- 12,7 miesiąca dla kohorty niemieckiej w badaniu Dreikhausen 2026,
- 9,6 miesiąca dla kohorty TriNetX w badaniu Dreikhausen 2026.

Tabela 9. Wyniki skuteczności IWO; PFS, OS (Cybulska- Stopa 2025, Rimini 2023, ProviDHe)

Badanie	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	IWO	
		N	Mediana (95% CI) [mies.]
PFS			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)*	13	2,5 (b/d)
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	11	4,4 (2,0; 5,8)
ProviDHe	2,8 (b/d)*	262	4,7 (3,5; 5,7)
Dreikhausen 2025	34,3 (20,7)**	14	5,6 (4,3; nie obliczono)
OS			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)*	13	6,3 (b/d)
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	11	15 (6,6; 15,0)
ProviDHe	2,8 (b/d)*	262	15,5 (12,7, nie osiągnięto)
Dreikhausen 2025 (kohorta TriNetX)	12,2 (19,4)**	288	9,6 (8,07; 11,19)
Dreikhausen 2025 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)**	14	12,7 (8,17; nie obliczono)

*czas trwania leczenia, mediana (zakres), **mediana (IQR)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Rimini 2023 wskaźnik kontroli choroby (DCR) osiągnęło ok. 64% chorych, w tym ok. 18% chorych uzyskało częściową odpowiedź (PR), a 5 osób (ok. 46%) stabilizację choroby (SDi). Progresję choroby stwierdzono u 8 osób (ok. 73% chorych).

W badaniu Cybulska-Stopa 2025 odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) jak i częściową odpowiedź (PR) odnotowano u 1 chorego (ok. 8%), natomiast u 7 chorych stwierdzono stabilizację choroby (ok. 54%). Progresję choroby stwierdzono u 5 osób (38,5%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) stwierdzono u 8 chorych (61,5%).

W badaniu ProviDHe wskaźnik kontroli choroby (DCR) stwierdzono u ponad połowy chorych (51,5%). ORR raportowano u 15 osób (5,7%)

W badaniu Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka) DCR osiągnięty został u 35,7% chorych, w tym u 2 chorych (ok. 14%) uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, a u 3 chorych (ok. 21%) stabilizację choroby. U 9 chorych (ok. 64%) stwierdzono progresję choroby.

Tabela 10. Wyniki skuteczności IWO; odpowiedź na leczenie (Cybulska- Stopa 2025, Rimini 2023, ProviDHe)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	IWO	
		n (%)	N
ORR			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)&	1 (7,7)	13
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)	2,8 (b/d)&	15 (5,7)^^^	262
PR			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)&	1 (7,7)	13
ProviDHe (Bridgewater 2025)	2,8 (b/d)&	15 (5,7)	262
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	2 (18,2)	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)	2 (14,3)	14
SDi			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)&	7 (53,8)	13
ProviDHe (ivosidenib-cca.info)	2,8 (b/d)&	120 (45,8)	262
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	5 (45,5)	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)	3 (21,4)	14
DCR (PR + SDi)			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)&	8 (61,5)	13
ProviDHe	2,8 (b/d)&	135 (51,5)	262
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	7 (63,6**)	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)	5 (35,7)	14

PD			
Cybulska- Stopa 2025	2,6 (1,0; 13,9)	5 (38,5)	13
Rimini 2023	13,7 (7,3; 16,5)	8 (72,7)^	11
Dreikhausen 2026 (kohorta niemiecka)	34,3 (20,7)	9 (64,3)	14
Odpowiedź całkowita			

*obliczone samodzielnie przez Wnioskodawcę

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

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

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

&czas trwania leczenia, mediana (zakres)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

IWO vs FOLFOX

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo IWO oraz schematu FOLFOX.

W związku z tym wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące bezpieczeństwa dla IWO na podstawie wyników raportowanych w badaniu ClarIDHy (EMA 2023) oraz dla FOLFOX na podstawie wyników raportowanych w badaniu ABC-06 (publikacja *Lamarca 2021*, badanie randomizowane, otwarte fazy III, do którego włączano chorych na zaawansowany CCA po niepowodzeniu 1. linii leczenia systemowego).

AE prowadzące do zgonu w grupie IWO raportowano u 4,9% chorych, a w grupie FOLFOX (badanie ABC-06) u 8,6% chorych.

W grupie FOLFOX raportowano również wyższy odsetek chorych z TEAE/AE w ≥ 3 . stopniu nasilenia w zestawieniu z grupą IWO (69,1% oraz 50,4%), wśród których większość w ramieniu FOLFOX z badania ABC-06 (ok. 38%) stanowiły zdarzenia związane z chemioterapią.

Zdarzenia raportowane częściej w grupie FOLFOX w porównaniu do IWO stanowiły zmęczenie (11% vs 2%) oraz neutropenia (12% vs 1%).

Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu ABC-06 nie oceniano mutacji u chorych, w związku z tym nie można stwierdzić homogeniczności populacji względem populacji z badania dla IWO.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa IWO vs FOLFOX (ClarIDHy, Lamarca 2021)

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

IWO vs PLC

Profil bezpieczeństwa IWO względem PLC oceniono na podstawie ClarIDHy względem następujących punktów końcowych: profil bezpieczeństwa ogółem, częstość występowania TEAE, częstość występowania SAE.

Bezpieczeństwo ogółem

Stwierdzono istotnie statystycznie większą częstość występowania w grupie IWO względem PLC w zakresie:

- zgonów ogółem, RD = 0,05 (95% CI: 0,003; 0,09),
- TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia związanych z leczeniem RD = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,12),
- TEAE związanych z leczeniem, RD = 0,27 (95% CI: 0,12; 0,42).

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa IWO vs PLC, profil bezpieczeństwa ogółem, DCO: 21.06.2021 r. (ClarIDHy)

Punkt końcowy	IWO n (%) N=123	PLC n (%) N=59	OR (95% CI)	RD (95% CI)
TEAE ogółem	120 (97,6)	57 (96,6)	1,40 (0,23; 8,63)	0,01 (-0,04; 0,06)
Ciężkie TEAE	43 (35,0)	14 (23,7)	1,73 (0,85; 3,50)	0,11 (-0,03; 0,25)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	3 (2,4)*	0 (0,0)	4,46 (0,39; 50,77)	0,02 (-0,01; 0,06)
TEAE w ≥ 3 . stopniu nasilenia związane z leczeniem	8 (6,5)	0 (0,0)	4,66 (1,03; 21,10)	0,07 (0,01; 0,12)

TEAE związane z leczeniem	81 (65,9)	23 (39,0)	3,02 (1,59; 5,74)	0,27 (0,12; 0,42)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki leku	5 (4,1)	0 (0,0)	4,54 (0,68; 30,17)	0,04 (-0,002; 0,08)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	9 (7,3)	5 (8,5)	0,85 (0,27; 2,67)	-0,01 (-0,10; 0,07)
Zgon	6 (4,9)	0 (0,0)	4,6 (0,81; 25,93)	0,05 (0,003; 0,09)
Zgon związany z leczeniem	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)

SAE

W przypadku żadnego z SAE nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między IWO a PLC.

Poszczególne TEAE

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

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

Wnioskodawca przedstawił również dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa na podstawie pozostałych włączonych do AKL badań. Wyniki znajdują się w rozdz. 4.7 AKL Wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Porównywane interwencje

Iwosydenib vs schemat FOLFOX (składający się z oksaliplatyny, 5-fluorouracylu i leukoworyny)

Populacja docelowa

Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.

Perspektywa

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, czyli NFZ)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia.

Horyzont czasowy

Model wykonano

Model

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano na poniższym schemacie.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano de novo model farmakoekonomiczny, oparty na parametrach przeżycia całkowitego (OS) i czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wyznaczonych na podstawie danych z badania obserwacyjnego Nigier 2025 – badanie typu RWE. Dane OS i PFS uzyskano

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty iwosydenibu,
- koszty chemioterapii,
- koszty podania leku,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej uwzględniono wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) (PenTAG 2008). Wartości te zostały wykorzystywane w innej analizie ekonomicznej dla iwosydenibu

Chen 2024. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w jednej z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego McCarthy 2023.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Iwosydenib	schemat FOLFOX
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		997 072,89
z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie iwosydenibu w miejsce schematu FOLFOX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania iwosydenib vs FOLFOX wyniósł 997 072,89 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania iwosydenib vs FOLFOX wyniósł w wariancie z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 14. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto leku [zł]	
z RSS	
Tibsovo, tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl	
bez RSS	
Tibsovo, tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl	

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Analiza CUR

W AKL wnioskodawca przedstawił badanie retrospektywne z grupą historyczną, które nie jest badaniem bezpośrednim. W związku z brakiem badań *head to head*, w których wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Tibsovo przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych

⁴ 244 821 zł/QALY

efektów zdrowotnych (tj. schemat FOLFOX) do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizy deterministyczne - jednokierunkową i scenariuszową, a także probabilistyczną (wielokierunkową) analizę wrażliwości).

Analiza jednokierunkowa

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, uwzględniając RSS) na wyniki porównania iwosydenibu z FOLFOX mają następujące parametry / scenariusze:

Analiza wielokierunkowa

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Porównanie wyników wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) z RSS

Kategoria	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (zł)	ICUR (zł/QALY)
Wartość z analizy podstawowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wartość z AWW	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dolna granica 95% przedziału ufności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Górna granica 95% przedziału ufności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Nie uzasadniono odstępiania od dostosowania parametrów do warunków polskich.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Analiza jednokierunkowa i analiza probabilistyczna.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 12 AE Wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano wiele dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.
- Za podstawę niniejszej analizy, umożliwiającą odpowiednie wnioskowanie, uznano porównanie oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzących z badania Niger 2025. Pewne ograniczenie wyboru tego źródła stanowi fakt, że w analizie podstawowej krzywe PFS i OS dla analizowanych technologii wyznaczono w oparciu o grupę kontrolną leczoną wyłącznie w 2. linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że w przypadku refundacji produktu Tibsovo w ramach programu lekowego, oczekuje się, że wraz z upływem czasu i nasyceniem rynku, przeważająca większość populacji docelowej będzie otrzymywać przedmiotową terapię właśnie w 2. linii. Tym samym, profil chorych z badania Niger 2025 odzwierciedla najbardziej prawdopodobną praktykę kliniczną.

Kolejnym ograniczeniem wynikającym z wykorzystania danych z badania Niger 2025 jest porównanie wnioskowanej technologii do grupy chorych stosujących schemat FOLFOX/CAPOX. Jednak na podstawie Analizy klinicznej uznano, iż porównanie to jest najlepszym dostępnym źródłem dowodów świadczących o skuteczności IWO względem wybranego komparatora w populacji docelowej. Co więcej, w celu zminimalizowania ryzyka błędu we wnioskowaniu podjęto próbę porównania/zestawienia skuteczności obu schematów chemioterapeutycznych w Analizie klinicznej. Na podstawie uzyskanych danych przyjęto, iż skuteczność obu schematów jest porównywalna.

Następnym ograniczeniem jest określenie prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla wnioskowanej interwencji z wykorzystaniem funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych PFS i OS.

- Przyjęcie parametrów klinicznych (średni wiek, powierzchnia ciała, odsetek mężczyzn, zdarzenia niepożądane) na podstawie charakterystyk z badania ClarIDHy związane jest z faktem, że nie odnaleziono opublikowanych danych dla chorych w Polsce jak i danych z publikacji Niger 2025.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Dane skuteczności i bezpieczeństwa w AE zaczerpnięto z AKL, wobec czego ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy pośrednio wpływają na ograniczenia analizy ekonomicznej, min. brak randomizowanego badania

bezpośrednio porównujących IWO z komparatorem, uwzględnione badanie Niger 2025 jest retrospektywnym badaniem z grupą historyczną.

Główne ograniczenie analizy stanowi odtworzenie danych IPD na podstawie małej próby chorych z licznym cenzorowaniem danych

Zgodnie z jednokierunkową analizą wrażliwości, uzyskane wyniki są wysoce wrażliwe na zmianę rozkładu modelowanej krzywej OS w modelu ekonomicznym.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził trzy typy walidacji: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych kluczowych parametrów oraz poprawność równowagi stanów w kolejnych cyklach modelu. Nie stwierdzono błędów w strukturze modelu ani wprowadzonych danych.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji Wnioskodawca porównał niniejszego modelu farmakoeconomicznego z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne (NICE Tibsovo, Chen 2024, PBAC 2024), w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Analiza ekonomiczna NICE Tibsovo została wykonana z perspektywy angielskiego płatnika publicznego dla komparatorów BSC i FOLFOX. Wykazano, że w 20-letnim horyzoncie czasowym iwosydenib w porównaniu do BSC oraz FOLFOX osiąga wyniki ICER poniżej progu opłacalności określonego dla brytyjskiego systemu zdrowotnego. Ponadto w raporcie NICE Tibsovo uwzględniono stopień ciężkości choroby i przyjęcie wagi QALY zwiększonej o współczynnik 1,7., co może wpływać na wnioskowanie o efektywności kosztowej technologii.

Analiza ekonomiczna opisana w publikacji Chen 2024 dotyczy oceny opłacalności stosowania iwosydenibu u wcześniej leczonych chorych z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1, w porównaniu z terapiami FOLFOX i 5-FU/LV. Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy tajwańskiego płatnika publicznego. W analizie wykazano brak efektywności kosztowej względem FOLFOX z perspektywy tajwańskiego płatnika publicznego, gdzie wartość ICER wyniosła NT\$6,268,528 (w przeliczeniu ok. 700 tys. PLN/QALY) w analizie podstawowej.

Analiza ekonomiczna PBAC 2024, została przeprowadzona z perspektywy australijskiego płatnika publicznego w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Wyniki analizy w zakresie całkowitych kosztów oraz wartości QALY odpowiadające wnioskowanej interwencji nie zostały upublicznione w raporcie.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna potwierdziła, że model wiarygodnie odzwierciedla rzeczywiste wyniki kliniczne. Prognozowane wartości PFS i OS uzyskane na podstawie dopasowanych krzywych przeżycia były zbliżone do wyników obserwowanych w badaniu Niger 2025, co potwierdza poprawność modelowania.

Wnioskodawca uznał dane z badania Niger 2025 za najlepsze dostępne źródło dowodów, ponieważ umożliwiają bezpośrednie porównanie iwosydenibu z FOLFOX, podczas gdy wcześniejsze analizy opierały się głównie na porównaniach pośrednich. Dodatkowo wyniki analiz wrażliwości wskazały na stabilność uzyskanych oszacowań, dlatego przyjęto, że model prawidłowo odzwierciedla długoterminowe efekty leczenia w praktyce klinicznej.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania i użyteczności zdrowia.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy odpowiadający czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

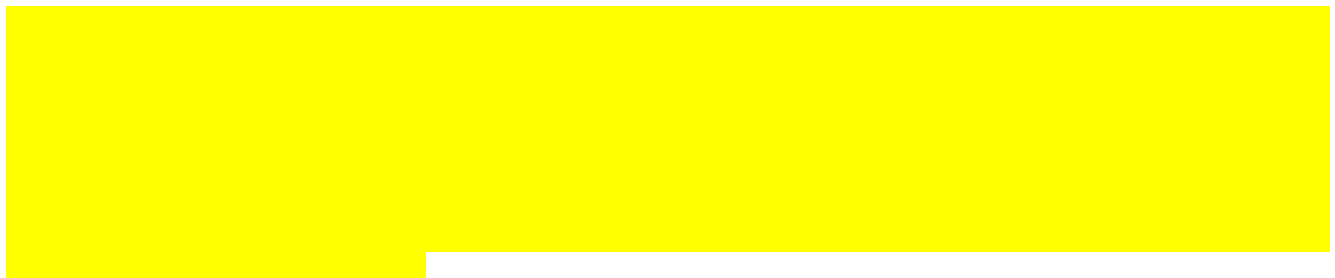
Populacja

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- opinie eksperckie,
- publikacje oraz wytyczne kliniczne,
- dane GUS,
- dane NFZ,
- założenia i oszacowania własne Wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5. BIA wnioskodawcy

Udziały w rynku



Dawkowanie

Na podstawie ChPL Tibsovo oraz wnioskowanego programu lekowego określono, że zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu przyjmowana doustnie raz na dobę.

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty iwosydenibu,
- koszty chemioterapii,

- koszty podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	23 *	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Obecnie iwosydenib (w skojarzeniu z azacytydyną) jest finansowany w ramach PL B.114 w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową w grupie dorosłych chorych z mutacją IDH1. Na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ w I połowie 2025 roku terapię iwosydenibem rozpoczęło 23 chorych.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty IWO (PLN)						
Koszty sumaryczne (PLN)						

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty IWO (PLN)						
Koszty sumaryczne (PLN)					7 167 531	16 632 312

Wyniki BIA wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami. Całkowite wydatki NFZ w wariantcie prawdopodobnym wyniosą 16,6 mln zł oraz 7,2 mln zł w I roku i 16,6 mln zł w II roku refundacji (bez RSS).

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w przeprowadzonej analizie wpływu na budżet oprócz podstawowego wariantu analizy zaprezentował również alternatywne warianty analizy: maksymalny oraz minimalny. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty IWO (PLN)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (PLN)						

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
minimalny						
maksymalny						

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariantcie z RSS wiązać się będą z [REDACTED] i wyniosą min. [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy oraz max. [REDACTED] w I i [REDACTED] w II roku analizy.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (warianty skrajne) – bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty IWO (PLN)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (PLN)						
minimalny					6 307 427	14 636 434
maksymalny					8 027 635	18 628 189

Całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej w wariantcie bez RSS wiązać się będą ze wzrostem wydatków płatnika publicznego i wyniosą min. 6,3 mln zł w I roku i 14,6 mln zł w II roku analizy oraz max. 8 mln zł w I i 18,6 mln zł w II roku analizy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy mają:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 2.7. BIA wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wyniki analizy wrażliwości w rozdziale 3 BIA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?		Liczebność populacji stosująca wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym będzie wynosiła [redacted] zarówno I, jak i II roku refundacji, co wynika z przyjętych założeń modelowych, w tym krótkiego PFS, wpływającego na stabilizację liczebności populacji w kolejnych latach. Przedstawione wartości obrazują wielkość populacji rozpoczynającej leczenie w I i II roku analizy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy: 2-letni.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przejęcie udziałów Tibovo określono na podstawie aktualnej praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów wnioskodawcy. Dodatkowo ankietowana przez Agencję ekspertka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej wskazała, że po objęciu refundacją wnioskowanej technologii z leczenia skorzystałoby około 40% pacjentów
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Przyjęte w analizie komparatory są spójne pomiędzy analizami AE, AKL oraz BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Produkt leczniczy Tibsovo nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw Tibsovo pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia BIA przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 6 BIA Wnioskodawcy):

- W związku z tym, że w chwili obecnej nie są dostępne dane pozwalające jednoznacznie określić wielkość wnioskowanej populacji, przedstawiono 2 warianty oszacowania. Liczebność populacji docelowej [redacted] na podstawie danych epidemiologicznych. W ten sposób wykorzystano najlepsze dostępne dane [redacted] danych epidemiologicznych, a uwzględnienie wartości skrajnych w wariantach minimalnym i maksymalnym pozwoliło przedstawić potencjalny zakres kształtowania się liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.



- *Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale BIA.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie wskazano uwag do zaproponowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tibsovo (iwosydenib) we wskazaniu miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych z mutacją IDH1 (R132) po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu systemowym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Dania - <https://medicinraadet.dk/>
- Irlandia - <https://www.ncpe.ie/>
- Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Australia - <https://pbac.pbs.gov.au/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.07.2026 przy zastosowaniu słów kluczowych Tibsovo, iwosydenib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne względem schematu FOLFOX. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysokie koszty terapii i jakość dowodów klinicznych. W 2 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla Tibsovo (iwosydenib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
Medicinradet 2025	Chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 (R132) po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu systemowym.	Rekomendacja negatywna* Ivosydenib może wydłużyć przeżycie pacjenta oraz czas do progresji choroby w porównaniu z najlepszą opieką wspierającą. Chemioterapia w postaci FOLFOX jest również opcją leczenia dla tej grupy pacjentów i nie jest pewne, czy IWO jest skuteczniejszy od FOLFOX, czy też czy efekt obu terapii jest porównywalny.
NCPE 2025	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej.	Rekomendacja negatywna IWO nie powinien być refundowany, chyba że poprawiona zostanie opłacalność kosztowa terapii. Dostępne dane nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić przewagi klinicznej iwosydenibu nad obecnie stosowanymi metodami leczenia, a koszt terapii uznano za zbyt wysoki względem osiągniętych korzyści zdrowotnych.
G-BA 2024	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 po ≥ 1 wcześniejszej linii leczenia systemowego.	Rekomendacja pozytywna 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. Według rekomendacji G-BA zakres dodatkowej korzyści IWO stosowanego w monoterapii oceniono jako niepoliczalny, ponieważ baza danych naukowych nie pozwala na jego ilościowe określenie.
NICE 2024	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 po zastosowanie ≥ 1 linii leczenia ogólnoustrojowego	Rekomendacja pozytywna warunkowo Ivosydenib jest rekomendowany w omawianym wskazaniu, pod warunkiem dostarczenia przez firmę leku, zgodnie z umową handlową. Dostępne dowody kliniczne oraz wyniki porównania pośredniego sugerują korzyść w zakresie przeżycia względem schematu mFOLFOX. NICE podkreślił również wysoką niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz akceptowalną efektywność kosztową terapii w warunkach NHS.
PBAC 2024	Chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1, u których stwierdzono progresję choroby po chemioterapii.	Rekomendacja pozytywna Komitet uznał, że lek zapewnia klinicznie istotną korzyść w populacji o wysokiej niezaspokojonej potrzebie zdrowotnej, mimo że nadal istnieje niepewność dotycząca wielkości korzyści klinicznej i koszt-efektywności.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
SMC 2024	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, którzy wcześniej byli leczeni przynajmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej	Rekomendacja pozytywna warunkowo Ivosydenib został zaakceptowany do stosowania w NHS Scotland u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, pod warunkiem obowiązywania uzgodnionego Patient Access Scheme (PAS).
HAS 2023	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, z progresją choroby po co najmniej 1 linii leczenia ogólnoustrojowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX	Rekomendacja pozytywna Wg HAS korzyść kliniczna Tibsovo jest: • umiarkowana u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją IDH1 R132, 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. Tibsovo zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CCA z mutacją IDH1 R132, u których stwierdzono progresję po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii FOLFOX.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 24. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania jakich jest refundowany		
Austria	Tak	Tak	CCA i AML		
Belgia	Tak	Tak	CCA i AML		
Bulgaria	Tak	Tak	CCA i AML		
Chorwacja	Tak	Tak	CCA		
Cypr	Tak	Tak	CCA i AML		
Czechy	Tak	Tak	CCA i AML		
Dania	Tak	Nie	nd		
Estonia	Nie	nd	nd		
Finlandia	Tak	Nie	nd		
Francja	Tak	Tak	CCA i AML		
Grecja	Tak	Tak	CCA i AML		
Hiszpania	Tak	Tak	CCA i AML		
Holandia	Tak	Tak	AML		
Irlandia	Tak	Tak	CCA		
Islandia	Tak	Nie	nd		
Liechtenstein	Nie	nd	nd		
Litwa	Tak	Tak	CCA		
Luksemburg	Tak	Tak	CCA i AML		
Łotwa	Tak	Tak	AML		
Malta	Tak	Tak	CCA i AML		
Niemcy	Tak	Tak	CCA i AML		
Norwegia	Tak	Nie	nd		
Portugalia	Tak	Nie	nd		
Rumunia	Nie	nd	nd		
Słowacja	Tak	Tak	AML		
Słowenia	Tak	Tak	CCA i AML		
Szwajcaria	Tak	Nie	nd		
Szwecja	Tak	Nie	nd		
Węgry	Tak	Tak	CCA i AML		
Włochy	Tak	Tak	CCA i AML		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (na dzień 30.07.2026) lek Tibsovo jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 17 krajach finansowanie Tibsovo dotyczy m. in. leczenia CCA (przerzutowy rak dróg żółciowych), [REDACTED] Szczegółowe warunki refundacji [REDACTED] przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1
Analiza kliniczna	Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132. Analiza kliniczna. Wersja 1.1
Analiza ekonomiczna	Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1
Analiza wpływu na budżet	Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1
Uzupełnienia wnioskodawcy	Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132. Uzupełnienie analiz HTA

Badania pierwotne i wtórne

ClarIDHy (Abou-Alfa 2020)	Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M. i in., Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Jun;21(6):796-807
ClarIDHy (Zhu 2021)	Zhu A.X., Macarulla T., Javle M.M. i in., Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2021 Nov 1;7(11):1669-1677
Niger 2025	Niger M., Rimini M., Castet F., i in., Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study. <i>Liver Int.</i> 2025 Sep;45(9):e70295
Cybulska- Stopa 2025	Cybulska-Stopa B. J., Kawecki M., Szymańska P., i in., Ivosidenib in treatment of patients with cholangiocarcinoma with IDH1 mutation - real-world data from a multicenter study. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2025, tom 11(supl.E): E3-E10
Rimini 2023	Rimini M., Burgio V., Antonuzzo L. i in., Updated survival outcomes with ivosidenib in patients with previously treated IDH1-mutated intrahepatic-cholangiocarcinoma: an Italian real-world experience. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2023 Jul 12; 15:11-9
ProviDHe	Bridgewater J. Gardini A., Wilmink H., i in., Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProviDHe study <i>Annals of Oncology</i> , Volume 36, S103
ProviDHe (clinicaltrials.gov)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754 [dostęp: 31.07.2026 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EASL 2025	European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extrahepatic cholangiocarcinoma, <i>Journal of Hepatology</i> , July 2025. vol. 83, 211-238
EMSO 2025	Vogel A., Ducreux M., ESMO Guidelines Committee, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. <i>ESMO Open.</i> 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
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
Medicineradet 2025	Medicinerådets 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, version 1.1
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network® Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers Version 2.2025, July 2, 2025
NCPE 2025	The National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Assessment Plain English Summary March 2025
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
PTOK 2025	Krzakowski M., Potemski P., Grąt M., i in., Wytoczne postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2025;11(2): 79-98
SEOM-GEMCAD-TTD 2025	Macarulla T., Adeva J., Cano Osuna M.T., i in., SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for biliary tract cancer (2025). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2025;27(8):3293-3306

SMC 2024 Scottish Medicines Consortium, Healthcare Improvement Scotland, ivosidenib film-coated tablets (Tibsovo®), 09 August 2024

Pozostałe publikacje

ChPL Tibsovo	Charakterystyka Produktu Leczniczego (02.2026)
PenTAG 2008	Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation, 2008, https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/documents/renal-cell-carcinoma_sunitinib-assessment-report2
McCarthy 2023	McCarthy G., Young K., Madin-Warburton M., i in., Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK, „Journal of Medical Economics” t. 27 nr 1 (2024)
Kazmi 2025	Kazmi F., Shrestha N., Liu T.F.D. i in., Foord T, Heesen P, Booth S, Dodwell D, Lord S, Yeoh KW, Blagden SP. Next-generation sequencing for guiding matched targeted therapies in people with relapsed or metastatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2025 Mar 24;3(3): 1-203
Matranga 2025	Matranga G., Carollo A., Alaimo M. i in., Safety profiles of the new target therapies pemigatinib, futibatinib, and ivosidenib-for the treatment of cholangiocarcinoma: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 2025 Aug; 16:1-17
Qasim 2025	Qasim R., Anmol L., Shakeel I. i in., Safety and efficacy of ivosidenib in the treatment of isocitrate dehydrogenase 1 mutant cholangiocarcinoma and acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Anticancer Drugs. 2025 Jul 23: 1-10
ABC-06	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. The Lancet Oncology, 2021, 22(5), 690–701