



Rekomendacja nr 128/2026

z dnia 28 sierpnia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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)” **pod warunkiem** obniżenia ceny do poziomu osiągnięcia efektywności kosztowej.

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie dotyczy iwosydenibu 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.

Wzięto pod uwagę, że w analizowanej populacji występuje niezaspokojona potrzeba zdrowotna, a dostępne możliwości terapeutyczne po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia są ograniczone. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi po jednej terapii systemowej stosuje się chemioterapię w schemacie FOLFOX (w wybranych przypadkach FOLFIRI), natomiast u pacjentów z obecnością mutacji IDH1 opcję leczenia drugiej i kolejnych linii stanowi iwosydenib.

W analizie klinicznej, w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną schematem FOLFOX, obserwowano korzystniejsze wyniki dla iwosydenibu zarówno w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), jak i przeżycia całkowitego (OS). Mediana PFS wyniosła 6,9 miesiąca vs 2,1 miesiąca (HR=0,36; 95% CI: 0,20–0,64), natomiast mediana OS 15,9 miesiąca vs 9,0 miesiąca (HR=0,47; 95% CI: 0,23–0,96). Należy jednak podkreślić, że brak bezpośredniego porównania oraz zastosowanie historycznej grupy kontrolnej, wpływa na niepewność rzeczywistej wielkości efektu iwosydenibu względem schematu FOLFOX.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie iwosydenibu w analizowanej populacji nie jest efektywne kosztowo, oszacowana wartość ICUR wynosi ok. [] i przekracza ustawowy próg opłacalności. Jednocześnie objęcie refundacją leku w ocenianym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego, zgodnie z analizą wpływu na budżet, o ok. [] w I roku oraz ok. [] w II roku refundacji, przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwzględniono także, że w odnalezionych zagranicznych rekomendacjach refundacyjnych dotyczących iwosydenibu w ocenianym wskazaniu przeważały rozstrzygnięcia pozytywne, jednak część z nich miała charakter warunkowy i uzależniała finansowanie od m.in. obniżenia kosztów terapii.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody wskazujące na korzyści kliniczne iwosydenibu, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji pacjentów oraz miejsce ocenianej technologii w wytycznych klinicznych, przy jednoczesnej niepewności dotyczącej wielkości efektu względem aktywnego komparatora, braku opłacalności kosztowej leku oraz prognozowanego wzrostu wydatków płatnika publicznego, objęcie refundacją iwosydenibu w ocenianym wskazaniu jest zasadne wyłącznie pod warunkiem istotnego obniżenia kosztów leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tibsovo (iwosydenib) tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl., GTIN: 03664898120737; cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.5) w istniejącej grupie limitowej (1317.0, Iwosydenib).

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma, CCA) to rzadki i złośliwy nowotwór, który wywodzi się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Nowotwór może rozwijać się zarówno w drogach żółciowych znajdujących się wewnątrz wątroby (iCCA), jak i poza nią (eCCA). Objawy choroby są często nieswoiste i pojawiają się dopiero w zaawansowanym stadium. Najczęściej obserwuje się żółtaczkę, ból w okolicy prawego podżebrza i spadek masy ciała. U części chorych (10-20%) stwierdza się zmiany molekularne z mutacją w genie IDH1 R132.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów CCA odpowiadają w Polsce za około 1% wszystkich zachorowań onkologicznych i 2,5% zgonów z powodu nowotworów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator wskazano schemat chemioterapii FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Iwosydenib należy do grupy inhibitorów dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH).

Oceniane wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych leku, tj. 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.

Produkt leczniczy Tibsovo (iwosydenib) w skojarzeniu z azacytydyną jest objęty refundacją w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (program lekowy B.114).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy włączono: 1 badanie kliniczne z randomizacją ClarIDHy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IWO względem PLC (Abou-Alfa 2020, Zhu 2021, Zhu 2021b, Prager 2024), 1 badanie obserwacyjne dotyczące oceny skuteczności IWO w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej stosującej schemat FOLFOX/CAPOX (Niger 2025) oraz 1 trwające badanie jednoramienne ProviDHe obejmujące stosowanie IWO w ramach wczesnego dostępu do leku (Bridgewater 2025, Casadei Gardini 2025, NCT05876754, dane ze strony ivosidenib-cca.info [REDACTED]).

Włączono ponadto 3 opracowania wtórne (Kazmi 2025, Matranga 2025, Qasim 2025) dotyczące stosowania terapii celowanych u chorych z zaawansowanymi nowotworami, w tym nowotworami dróg żółciowych (przeglądy nie zawierały porównania IWO względem chemioterapii FOLFOX, jedynym badaniem uwzględnionym dla IWO w CCA było badanie włączone do niniejszej analizy - ClarIDHy) oraz 3 jednoramienne badania obserwacyjne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IWO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dreikhausen 2026, Cybulska-Stopa 2025; Rimini 2023).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

W badaniu Niger 2025, w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną schematem FOLFOX, stosowanie iwosydenibu wiązało się z dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6,9 mies. vs 2,1 mies. (HR = 0,36; 95% CI: 0,20–0,64). Wyniki na korzyść iwosydenibu obserwowano również w zakresie przeżycia całkowitego (OS), dla którego mediana wyniosła odpowiednio 15,9 mies. oraz 9,0 mies. (HR = 0,47; 95% CI: 0,23–0,96).

W badaniu ClarIDHy wykazano istotną statystycznie przewagę iwosydenibu względem placebo w zakresie PFS i OS. Mediana PFS wyniosła 2,7 mies. w grupie iwosydenibu oraz 1,4 mies. w grupie placebo (HR = 0,37; 95% CI: 0,25–0,54). Po korekcie metodą RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time model*) mediana OS wyniosła odpowiednio 10,3 mies. i 5,1 mies., wskazując na korzyść z zastosowania iwosydenibu (HR = 0,52; 95% CI: 0,36–0,74). Jednocześnie skuteczność terapii w zakresie odpowiedzi obiektywnej była ograniczona. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) w grupie iwosydenibu wynosił 2–3%, natomiast w grupie placebo odpowiedź częściową odnotowano

u jednego chorego. Stabilizację choroby obserwowano u ok. 51% w grupie iwosydenibu i u ok. 28% w grupie placebo.

W ocenie jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjenci leczeni iwosydenibem uzyskiwali istotnie lepsze wyniki w zakresie funkcjonowania fizycznego niż pacjenci otrzymujący placebo. Natomiast w kwestionariuszu specyficznym dla raka dróg żółciowych EORTC QLQ-BIL21 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w kluczowych podskalach obejmujących ból oraz objawy związane z odżywianiem.

Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej były spójne z obserwacjami z badań głównych. Mediana PFS podczas stosowania iwosydenibu wynosiła od 2,5 do 5,6 mies., natomiast mediana OS – od 6,3 do 15,5 mies.

Bezpieczeństwo

ClarIDHy

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) oraz TEAE prowadzących do przerwania terapii była porównywalna (różnice NS) między grupami (odpowiednio ok. 35% vs 24% i ok. 2% vs 0%). Jednocześnie w grupie iwosydenibu obserwowano istotnie wyższy odsetek TEAE związanych z leczeniem (65,9% vs 39,0%; RD=0,27 [95% CI: 0,12; 0,42]) oraz TEAE w stopniu nasilenia ≥ 3 (6,5% vs 0%; RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,12]).

W grupie iwosydenibu u 6 pacjentów (5%) odnotowano TEAE prowadzące do zgonu (0% w grupie placebo; RD=0,05 [95% CI: 0,003; 0,09]), żaden z przypadków nie został oceniony przez badacza jako związany z leczeniem.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania iwosydenibu były nudności (42,3%), biegunka (35,0%), zmęczenie (30,9%) oraz kaszel (25,2%).

W dokumentach EMA i FDA dotyczących stosowania IWO wymieniono m.in. ryzyko wydłużenia odstępu QTc, ciężkie zaburzenia czynności nerek oraz zaburzenia czynności wątroby.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy klinicznej wynikają z braku bezpośredniego porównania iwosydenibu ze schematem FOLFOX w randomizowanym badaniu klinicznym. Ocena skuteczności względem aktywnego komparatora została oparta na porównaniu z historyczną grupą kontrolną, co zwiększa niepewność oszacowanej wielkości efektu. Dodatkowo główne badanie RCT ClarIDHy obejmowało porównanie z placebo, a nie z aktywnym komparatorem, co ogranicza możliwość bezpośredniego odniesienia wyników do aktualnej praktyki klinicznej. Interpretację wyników utrudnia także dopuszczalny crossover z grupy placebo do iwosydenibu. Ponadto, nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie bezpośrednie profilu bezpieczeństwa iwosydenibu względem komparatora (FOLFOX). Wnioski dotyczące bezpieczeństwa IWO vs FOLFOX oparto na opisowym zestawieniu danych z różnych badań (szczegóły uwzględniono w AWA i analizach wnioskodawcy).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), w której przyjęto dożywni horyzont czasowy (39 lat). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł (997 072,89 PLN/QALY bez RSS).

Wartość ICUR z RSS przekracza próg opłacalności (244 821 zł/QALY) z ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku Tibsovo (iwosydenib) wynosi:

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii iwosydenibem wynosi

Ograniczenia

Główne źródła niepewności analizy obejmują: brak badań head-to-head w porównaniu ocenianej technologii z komparatorem, wykorzystanie danych pochodzących z retrospektywnego porównania z historyczną grupą kontrolną, konieczność długoterminowej ekstrapolacji przeżycia na podstawie małej próby pacjentów oraz [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szacowana cena netto wynosi [REDAKTOWANE] w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z RSS.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tibsovo (iwosydenib) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 7,2 mln PLN w I roku refundacji;
 - 16,6 mln PLN w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tibsovo (iwosydenib), w wariantcie z RSS wynosi ok. [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. W wariantcie podstawowym populację określono na podstawie [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Bez uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Wytyczne postępowania klinicznego, 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 chemioterapii FOLFOX, a w niektórych przypadkach schemat FOLFIRI. Opcją leczenia drugiej i kolejnych linii w przypadku obecności mutacji IDH1 jest iwosydenib.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, w tym 5 pozytywnych (G-BA 2024, NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024, HAS 2023) oraz 2 negatywne (Medicinerådet 2025, NCPE 2025).

Pozytywne rekomendacje opierały się głównie na uznaniu korzyści klinicznych iwosydenibu względem standardowego leczenia oraz niezaspokojonej potrzebie zdrowotnej pacjentów z mutacją IDH1. W części rekomendacji zaakceptowano refundację pod określonymi warunkami, takimi jak zawarcie umowy handlowej lub zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka typu *Patient Access Scheme* (NICE 2024, SMC 2024). Z kolei w rekomendacjach negatywnych zwracano uwagę na niepewność dotyczącą przewagi klinicznej nad schematem FOLFOX, ograniczoną jakością dostępnych dowodów oraz wysokie koszty leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tibsovo (iwosydenib) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2 czerwca 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.463.2026.18.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2026 z dnia 24 sierpnia 2026 roku w sprawie oceny 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)”.

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2026 z dnia 24 sierpnia 2026 roku w sprawie oceny 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)”.