



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
www.aotmit.gov.pl

**TIBSOVO (iwosydenib)**

**we wskazaniu:**

**w leczeniu dorosłych pacjentów  
z miejscowo zaawansowanym lub  
przerzutowym rakiem dróg żółciowych,  
z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej  
leczeni co najmniej jedną linią systemowej  
terapii**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.6.2023**

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

---

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>1</b>
<b>Wykaz wybranych skrótów</b> .....	<b>4</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>5</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	5
1.3 Ocena populacji docelowej .....	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	5
1.5 Ocena siły interwencji.....	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	7
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	8
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1. Przeciwwskazania.....	9
2.2.2. Diagnostyka .....	10
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	11
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>12</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	12
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	12
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	14
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	17
3.5 Horizon scanning.....	17
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich.....	18
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna .....	18
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	19
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>20</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	20
4.1.1. Opis metodyki .....	20
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	21
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	21
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>22</b>
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	22
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	22
5.3 Opis badań .....	23

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	24
5.5	Ocena jakości badań.....	29
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	29
5.5.2	Opis komparatora.....	29
5.5.3	Opis punktów końcowych.....	29
5.5.4	Ocena innych elementów jakości badania .....	30
5.5.5	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	30
5.5.6	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	30
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	30
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>32</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej.....	32
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	38
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	40
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>43</b>
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	43
7.1.1	Założenia .....	43
7.1.2	Dane wejściowe .....	43
7.1.3	Wyniki .....	44
7.2	Model farmakoekonomiczny .....	45
7.3	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	45
7.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	46
7.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	48
<b>8</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>49</b>
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	49
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	49
8.3	Niepewność dodatkowych danych .....	49
8.4	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego .....	49
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	49
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	49
<b>9</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>50</b>
9.1	Populacja docelowa .....	50
9.2	Wskaźniki oceny efektywności.....	50
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	50
<b>10</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>51</b>
<b>11</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>53</b>
11.1	EPAR Tibsovo – wybrane fragmenty .....	53
11.2	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	54
11.3	Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich .....	55
11.4	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych .....	72

---

<b>11.5 Strategie wyszukiwania .....</b>	<b>75</b>
<b>11.6 Diagram selekcji publikacji .....</b>	<b>76</b>
<b>11.7 Strategia wyszukiwania HTA.....</b>	<b>76</b>
<b>11.8 Diagram selekcji HTA.....</b>	<b>77</b>

---

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>AFP</b>	alfa-fetoproteina
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna
<b>ALT</b>	transaminaza alaninowa
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myleoid leukaemia</i> )
<b>AST</b>	transaminaza asparaginianowa
<b>BD</b>	brak danych
<b>CA 19-9</b>	antygen nowotworowy
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DALY</b>	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
<b>FOL</b>	kwask folinowy
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>IDH</b>	dehydrogenaza izocytrynianowa
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>NA</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>OX</b>	oksaliplatyna
<b>PCR</b>	łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>NGS</b>	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>RDŹ</b>	rak dróg żółciowych
<b>RMST</b>	średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego tau (ang. <i>restricted mean survival time</i> )
<b>RPSFT</b>	Metoda korygująca wpływ <i>cross-over</i> (ang. <i>Rank preserved structure failure time</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SAEs</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> )
<b>wRDŹ</b>	wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
<b>YLL</b>	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )
<b>zRDŹ</b>	zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tibsovo (iwosydenib) wskazany jest do stosowania 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.

Substancją czynną leku jest iwosydenib (kod ATC: L01XX62) – drobnocząsteczkowy inhibitor IDH1, zaliczany do leków przeciwnowotworowych. Jego zalecana dawka to 500 mg (2 tabletki) przyjmowane doustnie raz na dobę. Lek powinien być przyjmowany do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadaniem możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne. Wydzieloną we wskazaniu leku Tibsovo populację pacjentów z mutacjami IDH1 R132 cechuje prawdopodobnie lepsze rokowanie, w porównaniu z ogólną populacją chorych na RDŻ.

Schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 opisany jest w wytycznych NCCN 2023 oraz ESMO 2022 i zakłada przyjmowanie iwosydenibu – ocenianej technologii medycznej (siła dowodów: silne). Dodatkowo jako schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby wytyczne ESMO 2022 zalecają stosowanie terapii FOLFOX, składającą się z kwasu folinowego, fluorouracylu oraz oksaliplatyny (siła dowodów: silne), natomiast wytyczne NCCN 2023 zalecają stosowanie ipilimumabu w połączeniu z niwolumabem (siła dowodów: kategoria 2A).

Pozostałe schematy terapeutyczne, które opisane zostały w wytycznych klinicznych jako rekomendowane, również nie są ukierunkowane typowo na oceniane wskazanie. Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej linii, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne, które wchodziły w skład schematów FOLFOX i FOLFIRI:

- kwas folinowy, kwas lewofolinowy, folinian wapnia – w ramach refundacji aptecznej;
- 5-fluorouracyl, oksaliplatyna oraz irinotekan – w ramach chemioterapii

Terapia FOLFOX jest terapią zalecaną przez obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej oraz stanowi najtańszą z aktualnie dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych we wskazaniu w leczeniu raka dróg żółciowych. W ramach niniejszej oceny uznano ją za najbardziej adekwatną technologię komparatywną dla produktu leczniczego Tibsovo w warunkach polskich.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 8,90, a w przypadku komparatora z badania (placebo) 9,20.

## 1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową oszacowano na podstawie danych dotyczących zachorowalności na raka wątroby i wewnątrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) pochodzących z KRN i bazy Globocan.

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 szacuje się na 10-40 osób rocznie. Leczenie stosowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Na podstawie wartości mediany PFS, wynoszącej 2,4 miesiąca, zakłada się brak kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Tibsovo w leczeniu drugiego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132 oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III ClarIDHy. Badanie to było badaniem *cross-over*, a wykorzystanym w badaniu komparatorem było placebo.

---

Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo. Dodatkowymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania jest wysoce wyselekcjonowana populacja pacjentów, która nie odzwierciedla warunków rzeczywistych, brak zdefiniowania CR oraz PR, będących składowymi ORR oraz fakt, że pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS.

## 1.5 Ocena siły interwencji

### Podsumowanie oceny skuteczności:

W analizie OS zastosowano metodę statystyczną korygującą wpływ *cross-over* (leczenia krzyżowego): RPSFT (ang. *rank preserved structure failure time*). Zaktualizowana w dniu 21.06.2021 r. analiza OS jest zgodna z ostateczną analizą OS (DCO: 31.05.2020 r.). Mediana OS przed *cross-over* wynosiła tyle samo co po zastosowaniu metody RPSFT po leczeniu krzyżowym. Różnice odnotowano jednak dla HR, przed *cross-over* i po *cross-over* odpowiednio: 0,82 (95% CI: 0,58; 1,14;  $p=0,118$ ) i 0,52 (95% CI: 0,36; 0,74;  $p<0,0001$ ).

Analiza wyników z obu kwestionariuszy badania jakości życia wskazuje, że pacjenci przyjmujący iwosydenib zaznaczali lepsze ogólne samopoczucie od pacjentów z ramienia placebo. Pacjenci z ramienia badanego produktu leczniczego odczuwali mniej bólu zarówno według kwestionariusza QLQ-C30 jak i kwestionariusza QLQ-BIL21. Jednakże to grupa pacjentów z ramienia placebo wykazała mniej działań niepożądanych w zakresie dotyczącej utraty apetytu (QLQ-C30) oraz żywienia (QLQ-BIL21).

Różnica wyników analizy PFS osiągnęła istotność statystyczną ( $p<0,001$ ). Współczynnik HR w grupie pacjentów leczonych iwosydenibem wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,54). Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca (95% CI: 1,6; 4,2) w ramieniu iwosydenibu oraz 1,4 (95% CI: 1,4; 1,6) w ramieniu placebo. Liczba pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie odcięcia danych w ramieniu leczenia oraz w ramieniu placebo wyniosła odpowiednio: 32 (25,8%) oraz 6 (9,8%).

Analiza liczby zdarzeń takich jak progresja choroby lub zgon według oceny IRC i według oceny badacza wykazała zgodność dla PFS na poziomie 77,3%.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) według oceny IRC w ramieniu interwencji wyniósł 2,4%, a w ramieniu placebo 0%. Dodatkowo ORR według oceny Badacza w ramieniu iwosydenibu wyniósł 3,2%, a w ramieniu placebo 1,5%. Zarówno w przypadku oceny Badacza, jak i IRC wyniki dla OR nie osiągnęły istotności statystycznej.

Po *cross-over* (leczeniu krzyżowym) potwierdzony ORR wyniósł 0 w ramieniu iwosydenibu (N=35). Czas trwania odpowiedzi (DOR) według oceny IRC dla każdego pacjenta (N=3) z potwierdzonym ORR ramienia iwosydenibu wyniósł odpowiednio 2,79; 2,73; 11,07 miesiąca.

### *Komentarz Analityków:*

*Zastosowanie metodyki cross-over w randomizowanych badaniach klinicznych we wskazaniach onkologicznych budzi wątpliwości z powodu braku możliwości określenia dodatkowej korzyści klinicznej. Ponadto w ocenie Analityków Agencji w badaniu dokonano złego doboru komparatora, ze względu na dostępność alternatywnej opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu, jaką jest FOLFOX.*

### Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

W badaniu AG120-C-005, pomimo niewielkiej różnicy w czasie trwania leczenia między ramionami wśród uczestników przyjmujących iwosydenib (N=123) i placebo (N=59), częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) była zbliżona w obu ramionach (97,6% oraz 96,0%). Jednak częstość występowania TEAE  $\geq 3$  stopnia była wyższa w ramieniu iwosydenibu, w porównaniu z ramieniem placebo (51,2 % oraz 37,3%). Około 1/3 pacjentów (30,1%) leczonych iwosydenibem doświadczyła TEAE prowadzących do przerwania leczenia.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) również była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących iwosydenib w porównaniu z placebo (odpowiednio 35,0% i 23,7%). Wśród całej populacji pacjentów 11 (4,8%) doświadczyło TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia.

W badaniu AG120-C-005 u 6 pacjentów przyjmujących iwosydenib odnotowano TEAE prowadzące do zgonu. Z ramienia placebo u żadnego z pacjentów nie odnotowano TEAE prowadzącego do zgonu. Wśród całej populacji chorych na raka dróg żółciowych, otrzymującej iwosydenib najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby (N=32, 14,0%).

---

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

Ze względu na występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwale utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii nie przeprowadzono pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Oszacowano roczny koszt leczenia ocenianą technologią oraz komparatorem:

- [redacted] dla leku Tibsovo wraz z kosztem badania genetycznego
- ok. 2 000 PLN dla terapii FOLFOX

Inkrementalny koszt w horyzoncie rocznym w zaokrągleniu jest zbliżony do kosztu rocznego interwencji.

Ponadto oszacowano koszty w horyzoncie dożywotnim (w oczekiwanym PFS wynoszącym 2,4 miesiąca). Oszacowany koszt terapii lekiem Tibsovo w oczekiwanym czasie PFS (2,4 miesiąca) wyniósł ok. [redacted], z uwzględnieniem kosztu badania genetycznego. Dodatkowo oszacowany koszt terapii FOLFOX w horyzoncie dożywotnim wyniósł tyle samo co jej koszt roczny, ze względu na to, że terapię FOLFOX stosuje się przez maksymalnie 12 cykli, w odstępach 2-tygodniowych, czyli przez ok. 6 miesięcy. Inkrementalny koszt w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. [redacted].

W związku z wątpliwą wiarygodnością metody korekcji wpływu leczenia krzyżowego RPSFT w analizie OS oraz niemalże nachodzące się na siebie przedziały ufności w obu ramionach leczenia, odstąpiono od wykonania modelowania.

Obecnie inne agencje HTA nie przeprowadziły analiz farmakoekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Francja) oraz 3 informacje o rekomendacji w trakcie oceny (Wielka Brytania, Niemcy i Irlandia). Dodatkowo 1 organizacja (Walia) odstąpiła od oceny. Pozytywna decyzja dotycząca refundacji produktu leczniczego Tibsovo została podjęta z uwagi na brak odpowiedniego leczenia ukierunkowanego na mutację IDH1 oraz z względu na to, że wRDŻ i zRDŻ są chorobami rzadkimi i wyniszczającymi.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- W analizie OS rzeczywiste wyniki HR, z pominięciem zabiegów statystycznych, takich jak metoda RPSFT nie osiągnęły istotności statystycznej, a przedziały ufności dla mediany OS między interwencją, a komparatorem nachodziły na siebie. Dodatkowo po zastosowaniu metody korygującej wpływ *cross-over* przedziały ufności dla wyników mediany OS niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia;
- Komparator nie odpowiada aktualnej najlepszej opcji alternatywnej w warunkach polskich;
- Duża liczba pacjentów została oceniona;
- Ograniczona wiarygodność metody RPSFT;
- Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo;
- Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi (OR) po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu w ocenie Badacza;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Składowe punktu końcowego ORR – CR oraz PR nie zostały wyjaśnione;
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- Brak danych dotyczących mediany czasu obserwacji.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewność oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.



---

## 1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
  - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
    - FOLFOX, w którego skład wchodzi kwas folinowy (FOL), fluorouracyl (FU), oksaliplatyna (OX)
  - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto schemat FOLFOX.
  - Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 8,90, a w przypadku komparatora z badania (placebo) 9,20.
2. Siła interwencji
  - Skuteczność:
    - Mediana OS [miesiące]: interwencja 10,3; placebo 7,5.
    - Mediana PFS [miesiące]: interwencja 2,7; placebo 1,4.
    - Brak dowodów wpływu interwencji na przeżycie pacjentów – w analizie OS rzeczywiste wyniki HR, z pominięciem zabiegów statystycznych, takich jak metoda RPSFT nie osiągnęły istotności statystycznej, a przedziały ufności dla mediany OS między interwencją, a komparatorem nachodziły na siebie. Dodatkowo po zastosowaniu metody korygującej wpływ *cross-over* przedziały ufności dla mediany niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia.
    - Ograniczona wiarygodność metody RPSFT
  - Bezpieczeństwo:
    - TEAE prowadzące do zgonu: interwencja 2,6%; placebo 0%.
    - Częstość występowania SAE: interwencja 35%; placebo 23,7%
    - Najczęstsze TEAE w ramieniu interwencji: nudności (22,8%), zmęczenie (17,1%), biegunka (9,8%), wymioty (9,8%), zmniejszenie apetytu (9,8%), wydłużenie odstępu QT (6,5%) oraz ból głowy (8,1%).
3. Jakość dowodów naukowych
  - Dwuramienne badanie III fazy
  - Ogólne ryzyko błędu systematycznego, w oparciu o 5 domen oceniono jako: niskie wg narzędzia Cochrane RoB2
  - Do głównych ograniczeń badania należy:
    - Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym,
    - Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych,
    - Niska liczebność grupy badanej
    - Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi (OR) po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu w ocenie Badacza
    - Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo
    - Brak danych dotyczących mediany czasu obserwacji
4. Wielkość populacji docelowej
  - Nowe przypadki rocznie: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek);

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

### 2.1 Informacje podstawowe

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Tibsovo 250 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 250 mg iwosydenibu; brak nr GTIN/EAN
<b>Substancja czynna</b>	Iwosydenib
<b>Oceniane wskazanie</b>	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 Kod ICD-10: C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C24.0 Nowotwór przewodu pęcherzykowego (żółciowego), C24.8 Nowotwór przewodu żółciowego i wewnątrzwątrobowego, C24.9 Nowotwór dróg żółciowych ICD-11: 2C12.0Y & XH7M15 – Inne określone złośliwe nowotwory wątroby/ Rak dróg żółciowych ( <i>Other specified malignant neoplasm of liver/ cholangiocarcinoma</i> )
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	W leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (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.
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfa-kegultaran ( $\alpha$ -KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania iwosydenibu poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-HG i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.
<b>Grupa ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX62
<b>Status leku sierociego</b>	tak, Dodany do unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych 21 marca 2018 r. Kod ORPHA: 70567
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy posiada symbol czarnego, odwróconego trójkąta, co oznacza, że podlega on dalszemu monitorowaniu i wymaga dodatkowych raportów okresowych świadczących o jego bezpieczeństwie: - Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. - Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	04/05/2023 r., EMEA/H/C/005936 EU/3/18/1994
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Les Laboratoires Servier Industrie, 905 route de Saran, 45520 Gidy, Francja

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AOTMiT na podstawie ChPL Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 05.07.2023] oraz na podstawie dokumentu EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 05.07.2023].

Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Mechanizm działania iwosydenibu jest odmienny od technologii aktualnie stosowanych w leczeniu raka dróg żółciowych, jednak efekt farmakologiczny ten sam.

### 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

#### 2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z ChPL przeciwwskazaniem do stosowania Tibsovo jest:

- 
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, octanobursztynian hypromelozy, bezwodna krzemionka koloidalna, stearynian magnezu, laurylosiarczan sodu, hypromeloza, dwutlenek tytanu, laktoza jednowodna, triacetyna, lak aluminiowy indygotarminy).
  - Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.
  - Nagły zgon lub polimorficzna arytmia komorowa w wywiadzie rodzinnym.
  - Odstęp QT/QTc wynoszący > 500 ms, niezależnie od metody korygowania

## 2.2.2. Diagnostyka

### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tibsovo, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia iwosydenibem powinna obejmować:

- Przed podaniem produktu Tibsovo u pacjentów należy potwierdzić mutację IDH1 R132 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać elektrokardiogram (EKG).
- Przed rozpoczęciem leczenia odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) powinien być krótszy niż 450 ms, a w przypadku nieprawidłowego odstępu QT, praktykujący lekarze powinni dokonać ponownej dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dotyczącego rozpoczęcia leczenia iwosydenibem.
- Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tibsovo należy wykonać pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wykonanie testu ciążowego, w celu wykluczenia ciąży.

*Komentarz analityków:*

*Na podstawie informacji zawartych w ChPL Tibsovo oraz EPAR Tibsovo w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):*

- *Badanie diagnostyczne, potwierdzające obecność mutacji IDH1 R132, takie jak PCR lub FISH.*
- *Badanie ogólne moczu, w celu zbadania czynności nerek.*
- *Oznaczenie aktywność ALT (transaminazy alaninowej), AST (transaminazy asparaginianowej) i ALP (fosfatazy alkalicznej) oraz oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w celu zbadania czynności wątroby.*

*Zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, metody diagnostyczne, w tym m.in.: NGS, PCR czy FISH nie są objęte refundacją w ICD-10: C24.0, ani ICD-10: C22.1<sup>1</sup>, należałoby zatem rozważyć finansowanie ww. świadczeń w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ocenianej technologii.*

### 2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tibsovo, monitorowanie podczas leczenia iwosydenibem powinno obejmować:

- Badanie EKG wykonywane co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie co miesiąc, jeśli odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms.
- Gdy jest to klinicznie wskazane, w przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG.
- Co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, raz na dwa tygodnie przez drugi miesiąc leczenia oraz podczas każdej wizyty lekarskiej w okresie trwania terapii, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonać pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.

*Komentarz Analityków*

---

<sup>1</sup> Załącznik nr 7 do Zarządzenia 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne

---

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Tibsovo oraz EPAR Tibsovo w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo:

- *Badania mające na celu wykluczenie nieprawidłowej czynności nerek.*
- *Badania mające na celu wykluczenie nieprawidłowej czynności wątroby.*

### **2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy**

Produkt leczniczy Tibsovo (ivosydenib) wskazany jest do stosowania 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.

Substancją czynną leku jest ivosydenib (kod ATC: L01XX62) – drobnocząsteczkowy inhibitor IDH1, zaliczany do leków przeciwnowotworowych. Jego zalecana dawka dzienna to 500 mg (2 tabletki) przyjmowane doustnie raz na dobę. Lek powinien być przyjmowany do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Dodatkowo produkt leczniczy Tibsovo oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że podlega on dalszemu monitorowaniu i wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

21 marca 2018 r. produkt został dodany do unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych z kodem ORPHA: 70567. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4 maja 2023 r.

Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są w Polsce obecnie objęte refundacją, za wyjątkiem badania NGS, PCR i FISH, koniecznego do potwierdzenia obecności mutacji IDH1 R132. Koszt badań refundowanych jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### 3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

##### Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

**Kod ICD-10: C22.1** - Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

**Kod ICD-11: 2C12.10** - Intrahepatic cholangiocarcinoma

**Kod ORPHA: 70567**

##### Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

**Kod ICD-10: C24.0** – Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe

**Kod ICD-11: 2C18.0** - Hilar cholangiocarcinoma

**Kod ORPHA: 70567**

Rak dróg żółciowych – najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Tradycyjna klasyfikacja oparta na anatomicznym umiejscowieniu guza wyróżnia raka wewnątrzwątrobowych (wRDŻ) i zewnątrzwątrobowych (zRDŻ) dróg żółciowych. Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi mniej niż 10% przypadków RDŻ<sup>2</sup>.

#### Etiologia<sup>3</sup>

Wśród czynników sprzyjających zachorowaniu na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych znajdują się stany zapalne dróg żółciowych, zwłaszcza pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, a w krajach azjatyckich — zakażenia pasożytami (opistorchoza).

Do czynników etiopatogenetycznych zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych zalicza się przewlekłe zapalenie dróg żółciowych, stany po zespoleniu przewodowo-jelitowym, zastój żółci, otyłość i nieprawidłowe połączenia dróg żółciowo-trzustkowych. Rak dróg żółciowych występuje u około 5% chorych po zespoleniu przewodowo-jelitowym lub przewodowo-dwunastniczym oraz po endoskopowej sfinkterektomii. Największe (30% w ciągu całego życia) ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych towarzyszy stwardniającemu zapaleniu dróg żółciowych.

#### Rozpoznanie<sup>4</sup>

Najlepszą procedurą obrazową jest cholangiografia metodą MR, która przewyższa endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną. W przebiegu RDŻ odnotowuje się prawidłowe stężenie AFP, natomiast stężenie CA 19-9 z reguły jest podwyższone.

Najczęstszym (90% chorych) objawem raka dróg żółciowych jest bezbólowa żółtaczka. Do innych objawów należą: zapalenie dróg żółciowych, utrata masy ciała, brak łaknienia, hepatosplenomegalia, wodobrzusze. Poza hiperbilirubinemią stwierdza się także podwyższone stężenia enzymów cholestatycznych, białka C-reaktywnego (CRP, C-reactive protein), CA 19-9 oraz leukocytozę.

Klasyfikacja raka dróg żółciowych opiera się na lokalizacji anatomicznej oraz ocenie zaawansowania miejscowo-regionalnego. W praktyce klinicznej przyjęto podział na nowotwory:

<sup>2</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp:20.07.2023].

<sup>3</sup> Zalecenia PTOK 2015, tom 1, Nowotwory układu pokarmowego [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 12.07.2023]

<sup>4</sup> Zalecenia PTOK 2015 tom 1, Nowotwory układu pokarmowego [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 12.07.2023]

- proksymalnych (wątrobowych) przewodów żółciowych;
- proksymalnej 1/3 dróg żółciowych (od wnęki wątroby do przewodu pęcherzykowego) — 50–75% chorych; w obrębie wnęki wątroby (tzw. guz Klatskina);
- środkowej 1/3 (od ujścia przewodu pęcherzykowego do ściany dwunastnicy) — 10–25% chorych;
- obwodowej 1/3 (patrz podrozdział Rak trzustki i brodawki Vatera).

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie<sup>5</sup>

Choroba ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia<sup>6</sup>. Objawy obejmują między innymi żółtaczkę cholestatyczną i świąd skóry, których pojawienie się świadczy zwykle o zaawansowanym, nieresekcyjnym raku. Inne objawy to: dyskomfort i ból brzucha, utrata masy ciała, powiększenie wątroby, gorączka, wyczuwalny przez powłoki guz w prawym podżebrzu oraz powiększony, twarde, niebolesny pęcherzyk żółciowy<sup>7</sup>. Śmierć następuje w wyniku sepsy, kacheksji nowotworowej, niedożywienia lub niewydolności wątroby<sup>8</sup>.

Z uwagi na diagnozowanie w późnym stadium, agresywny przebieg oraz brak efektywnych metod leczenia, ogólne rokowanie dla chorych z RDŻ jest złe. Według American Joint Committee on Cancer, wskaźnik pięcioletniego przeżycia wynosi 50% dla stadium I, 30% dla stadium II, 10% dla stadium III i 0% dla stadium IV. Polskie źródła podają, że u większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do resekcji, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5–10% (20–30%, gdy rak zlokalizowany pozawątrobowo)<sup>9</sup>.

Lokalizacja nowotworu – wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych/ zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (wRDŻ/zRDŻ) nie wpływa na wybór leczenia (w obu przypadkach systemowym leczeniem pierwszej linii jest chemioterapia oparta na gemcytabinie). Różnic może się przebieg kliniczny – postać wnękowa zRDŻ wiąże się z wydłużonym przeżyciem, nawet w chorobie lokalnie zaawansowanej po przeszczepie wątroby, podczas gdy ta sama metoda leczenia w wRDŻ daje niewystarczające rezultaty<sup>10</sup>.

Rokowania w przypadku raka dróg żółciowych są niskie ze względu na agresywny charakter choroby i zazwyczaj późne stadium, w którym choroba jest diagnozowana u pacjenta. 5-letnie wskaźniki przeżycia związane zarówno z wewnątrzwątrobowym, jak i zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych wynoszą od 9% do 10%, a w przypadku raka przerzutowego jedynie 2%. Mediana całkowitego przeżycia w przypadku nieoperacyjnej choroby z aktywnym leczeniem paliatywnym wynosi 10,6 miesiąca.

### Epidemiologia<sup>11,12</sup>

Nowotwory złośliwe wątroby i dróg żółciowych stanowią 13% z 7,6 miliona rocznych zgonów związanych z rakiem na całym świecie i 3% z 560 000 rocznych zgonów związanych z rakiem w Stanach Zjednoczonych. RDŻ odpowiada za 10% do 20% zgonów z powodu nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych. Częstość występowania CCA wykazuje dużą zmienność geograficzną, z najwyższymi wskaźnikami w Azji i najniższymi w Australii.

Na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych w Stanach Zjednoczonych choruje 0,95/100 000 osób rocznie. Zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych stanowi około 2% wszystkich nowotworów złośliwych dróg żółciowych, a zachorowalność na ten nowotwór w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,82/100 000. W badaniach sekcyjnych stwierdza się go u 0,1–0,5% osób. Zachorowalność wzrasta po 60. roku życia i jest jednakowa dla obu płci.

Mutacje IDH1/2 występują w 10% do 23% wewnątrzwątrobowych raków dróg żółciowych. Wpływ prognostyczny tej mutacji w wewnątrzwątrobowym raku dróg żółciowych jest niepewny, ale mutacja IDH1, która stanowi 0,8% (95% CI, 0,4%–1,5%) pacjentów z zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych, jest związana ze złym rokowaniem u tych pacjentów.

### Aktualne postępowanie medyczne

#### Wg EPAR

U pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ang. *performance status*, PS) według ECOG≤1:

<sup>5</sup> EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.07.2023]

<sup>6</sup> Orphanet, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=70567](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567) [dostęp: 20.07.2023].

<sup>7</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7> [dostęp: 20.07.2023].

<sup>8</sup> Orphanet, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=70567](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=70567) [dostęp: 20.07.2023].

<sup>9</sup> Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7> [dostęp: 20.07.2023].

<sup>10</sup> Churi CR. et al., Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications, PLoS One, 2014, 9(12):e115383.

<sup>11</sup> Zalecenia PTOK 2015 tom 1, Nowotwory układu pokarmowego [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 12.07.2023]

<sup>12</sup> EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.07.2023]

- cisplatyna + gemcytabina jako 1 linia leczenia;
- schemat 5-FU (5-Fluorouracyl) po progresji jako 2 linia leczenia;
- pemigatynib w przypadku mutacji FGFR2, która może występować jednocześnie z mutacją IDH1.

#### Wg PTOK

- radykalna operacja w przypadku chorych na zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych, będących w odpowiednim stanie ogólnym;
- przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych jako postępowanie paliatywne lub w przypadku zapalenia dróg żółciowych u chorych na zewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych;
- chemioterapia (cisplatyna + gemcytabina) u chorych na zewnątrzwątrobowego i wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych;
- radykalne leczenie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych u pacjentów z nowotworem operacyjnym;
- chemioterapia fluorouracylem u chorych na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych.

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2023 r., a zaktualizowano w dniu 16.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych, jednak wytyczne ASCO odnosiły się jedynie do terapii adjuwantowej, więc nie uwzględniano ich w przeglądzie dokumentów. Poniższy przegląd wytycznych klinicznych dotyczy postępowania w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się załączniku (11.2) do niniejszego opracowania.

#### Podsumowanie

Część odnalezionych wytycznych opublikowana została przed datą rejestracji ocenianej technologii medycznej, tj. PTOK 2015. Schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 opisany jest w wytycznych NCCN 2023 oraz ESMO 2022 i zakłada przyjmowanie iwosydenibu – ocenianej technologii medycznej (siła dowodów: silne). Dodatkowo jako schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby wytyczne ESMO 2022 zalecają stosowanie terapii FOLFOX, składającą się z kwasu folinowego, fluorouracylu oraz oksaliplatyny (siła dowodów: silne), natomiast wytyczne NCCN 2023 zalecają stosowanie ipilimumabu w połączeniu z niwolumabem (siła dowodów: kategoria 2A).

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazań: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD10: C22.0)

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
pemigatynib				
17/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	W sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/O RP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/O RP.pdf</a>	„Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: Pemazyre (pemigatynib) w trzeciej kolejności (kategoria B)”.
oksalipatyna				

6/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku	W sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf</a>	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych. wraz ze wszystkimi podkodami wymienionymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA”.
164/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 r.	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_2_96_08112021_o_1_64_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_2_96_08112021_o_1_64_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w zakresie wskazań do stosowania innych niż określone w ChPL, leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22- 24).
23/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 r.	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_label_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_label_zacz.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).
niwolumab				
193/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 roku	w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/ORP/U_36_2_83_07092020_o_2_18_Opdivo_nivolomab_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/ORP/U_36_2_83_07092020_o_2_18_Opdivo_nivolomab_RDTL_zacz.pdf</a>	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 140 mg/4ml,</li> </ul> we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1”.
193/2020	Opinia nr 108/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_108_2020_Opdivo_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_108_2020_Opdivo_BIP.pdf</a>	„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków: <ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml,</li> <li>Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 140 mg/4ml</li> </ul> we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem potwierdzenia istotnej ekspresji PD-L1”.
23/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files</a>	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających



	28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku	czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)	<a href="#">/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_ok_saliplatyna_off_label_zacz.pdf</a>	substancję czynną oksaliplatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24)".
gemcytabina				
177/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 21 lipca 2014 r.	w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną gemcitabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/177/ORP/U_26_4_49_140721_opinia_220_gemcytabina_off_label_art_40.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/177/ORP/U_26_4_49_140721_opinia_220_gemcytabina_off_label_art_40.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną gemcitabinum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: Nowotwory złośliwe zakwalifikowane do poniżej wymienionych kodów ICD-10: C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych), C24.0 (zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe),
kapecytabina				
187/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 r	w sprawie substancji czynnej kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0); brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1); zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8); drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9); w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/187/ORP/U_45_5_07_opinia_373_kapecytabina_off_label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/187/ORP/U_45_5_07_opinia_373_kapecytabina_off_label.pdf</a>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, leków zawierających substancję czynną kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://bipold.aotm.gov.pl/> [Dostęp: 18.07.2023].

## Podsumowanie

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: pemigatynib, niwolumab, oksaliplatyna, gemcytabina, kapecytabina. Pemigatynib był interwencją ocenianą w ramach zasadności wydania zgody na refundację, we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Pozostałe oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj.: odpowiednio rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C2-24), C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych C24.0 Drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe, we wskazaniach pozarejestacyjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego.

Podsumowując, brak jest dotychczas rozpatrywanych podobnych technologii przeznaczonych do stosowania w analogicznym wskazaniu.

## 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

---

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: brak substancji czynnych zarejestrowanych do stosowania w drugiej linii leczenia; dla większości pacjentów jedyną opcją terapeutyczną jest chemioterapia paliatywna, a w praktyce stosowane są schematy:
  - FOLFOX, w którego skład wchodzi kwas folinowy (FOL), 5-fluorouracyl (5-FU) oraz oksaliplatyna (OX);
  - FOLFIRI, w którego skład wchodzi irynotekan, 5-FU oraz FOL.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: wg ESMO 2022: FOLFOX, iwosydenib; wg NCCN 2023: niwolumab + ipilimumab, iwosydenib.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: iwosydenib

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego, refundacji nie podlega żadna substancja czynna<sup>13</sup>.

Refundacji w zbieżnym z ocenianym wskazaniem podlega:

- w refundacji aptecznej: kwas folinowy, folinian wapnia, kwas lewofolinowy we wskazaniu: nowotwory;
- w ramach programu lekowego: brak,
- w ramach chemioterapii: **fluorouracyl** we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8 i C24.9; **irinotekan** we wskazaniach: ICD-10: C22, C22.1; karboplatyna we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; cisplatyna we wskazaniu: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8 oraz C24.9; cyklofosfamid we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8, C24.9, dakarbazyna we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; doksorubicyna we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; ifosfamid we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; **oksaliplatyna** we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; winkrystyna we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; winorelbina we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C24.0, C24.8-C24.9; gemcytabina we wskazaniach C22.1, C24.

#### Podsumowanie

Schematy terapeutyczne, które opisane zostały w wytycznych klinicznych jako rekomendowane, również nie są ukierunkowane typowo na oceniane wskazanie. O monoterapii w leczeniu raka dróg żółciowych z mutacją IDH1, u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, mowa jest jedynie w wytycznych NCCN 2023 oraz ESMO 2022, które rekomendują zastosowanie iwosydenibu.

Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej linii, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne, które wchodzi w skład schematu FOLFOX:

- kwas folinowy, kwas lewofolinowy, folinian wapnia – w ramach refundacji aptecznej.
- 5-fluorouracyl, oksaliplatyna – w ramach chemioterapii

## 3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 10.07.2023, a zaktualizowano w dniu 16.01.2024 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Biliary Tract Cancer”. Dodatkowo, wyniki wyszukiwania zawężono do leków stosowanych w kolejnej linii leczenia oraz tych, których działanie opiera się na inhibicji IDH. Odnaleziono 3 produkty lecznicze, z czego jedno badanie zostało zawieszona, a drugi lek – Tibsovo został zaakceptowany. W związku z powyższymi postanowiono opisać tylko informacje dotyczące jednego leku, które zawarto w tabeli poniżej.

---

<sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024].

**Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: rak dróg żółciowych (kolejna linia leczenia)**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
AB-218	safusydenib	AnHeart Therapeutics	Dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH)	Mała cząsteczka	Przedkliniczna	0%	N/A	31.07.2023	Doustnie

N/A – not applicable (nie dotyczy)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie bazy Biomedtracker, <https://www.biomedtracker.com/>, [dostęp:16.01.2024 r.].

### 3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 3 odpowiedzi, które szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

#### Podsumowanie

Według dwóch ekspertów klinicznych, w Polsce liczbę nowych zachorowań na raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 szacuje się na ok. 130 osób. Technologie medyczne aktualnie stosowane w leczeniu pacjentów z ocenianym wskazaniem obejmują chemioterapię (gemcytabina + cisplatyna), schemat FOLFOX oraz leczenie objawowe.

Dodatkowo jeden z ekspertów klinicznych wskazał technologię FOLFOX jako najtańszą, a Tibsovo (iwosydenib) jako najskuteczniejszą. Jeden z zapytanych ekspertów podkreślił, że obecnie nie ma innych opcji leczenia dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, jednak drugi wskazał na pemigatynib (Pemazyre) jako stosowaną opcję w leczeniu pacjentów z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów, po jednej linii leczenia, gdy nastąpiła progresja.

W opinii Przedstawicielki Zarządu Fundacji EuropaColon Polska, pacjenci chorzy na raka dróg żółciowych często odczuwają osamotnienie, zmęczenie, problemy z pamięcią oraz trudności w komunikacji.

Zgodnie z opinią Fundacji można wyodrębnić pewne grupy osób z podwyższonym ryzykiem zachorowania. Prezes Fundacji wymienia pacjentów chorujących na stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz zwraca uwagę na to, że według dotychczasowych statystyk to kobiety częściej chorują na RDŻ. Zgodnie z opinią Przedstawicielki Fundacji, pacjenci z rakiem dróg żółciowych walczą o dodatkowe miesiące życia, więc każda nowa terapia jest dla nich dodatkową szansą.

### 3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

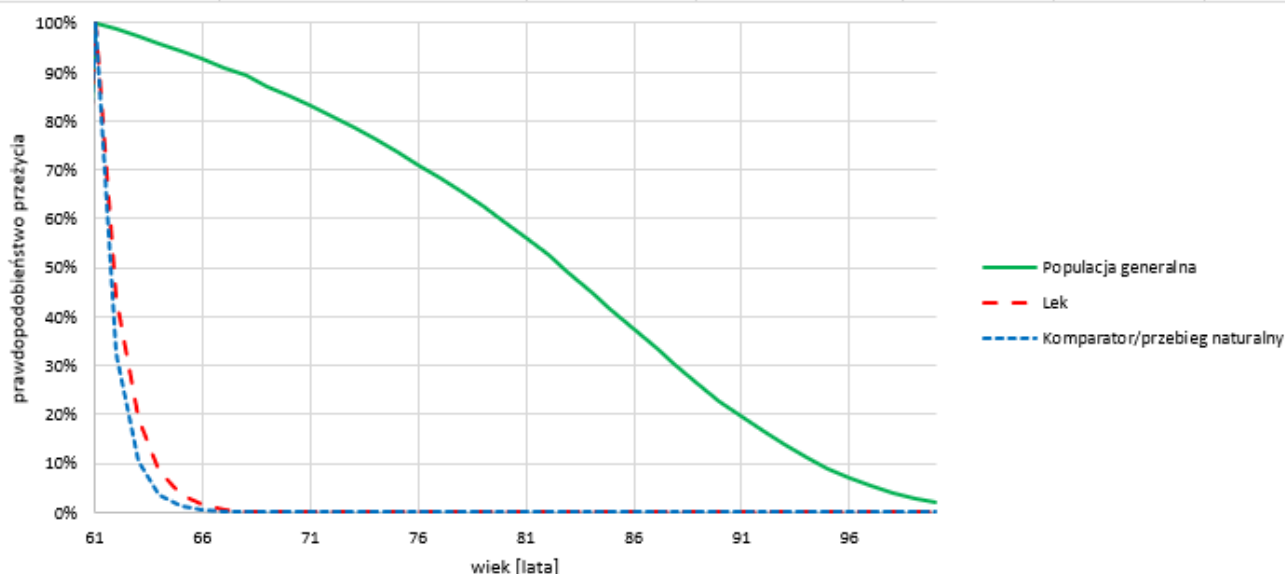
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 10,68. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 8,90, a w przypadku komparatora z badania (placebo) 9,20. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,30, co stanowi 3% zyskanych lat życia w stosunku do komparatora.

**Tabela 4. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)**

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	10,68	1,79	1,48
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	8,90	9,20
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,30	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	3%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



**Rysunek 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz komparatora**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

#### Uwagi Analityków:

*Interpretując powyższe dane należy wziąć pod uwagę fakt, iż do analizy wzięto dane dla komparatora z badania, tj. placebo, a nie komparatora wyłonionego w wyniku analizy wytycznych klinicznych i informacji z EPAR, a dostępnego w warunkach polskich tj. schemat FOLFOX. Z uwagi na powyższe założenie, wyniki analizy należy interpretować z dużą ostrożnością.*

### 3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne. Wydzieloną we wskazaniu leku Tibsovo populację pacjentów z mutacjami IDH1 R132 cechuje prawdopodobnie lepsze rokowanie, w porównaniu z ogólną populacją chorych na RDŻ.

Schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 opisany jest w wytycznych NCCN 2023 oraz ESMO 2022 i zakłada przyjmowanie iwosydenibu – ocenianej technologii medycznej (siła dowodów: silne). Dodatkowo jako schemat drugiej linii leczenia w przypadku raka dróg żółciowych i progresji choroby wytyczne ESMO 2022 zalecają stosowanie terapii FOLFOX, składającą się z kwasu folinowego, fluorouracylu oraz oksaliplatyny (siła dowodów: silne), natomiast wytyczne NCCN 2023 zalecają stosowanie ipilimumabu w połączeniu z niwolumabem (siła dowodów: kategoria 2A).

Pozostałe schematy terapeutyczne, które opisane zostały w wytycznych klinicznych jako rekomendowane, również nie są ukierunkowane typowo na oceniane wskazanie. Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w drugiej linii, finansowaniu podlegają następujące substancje czynne, które wchodzi w skład schematów FOLFOX i FOLFIRI:

- kwas folinowy, kwas lewofolinowy, folinian wapnia – w ramach refundacji aptecznej;
- 5-fluorouracyl, oksaliplatyna oraz irinotekan – w ramach chemioterapii

Terapia FOLFOX jest terapią zalecaną przez obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej oraz stanowi najtańszą z aktualnie dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych we wskazaniu w leczeniu raka dróg żółciowych. Uznaje się ją za technologię komparatywną dla produktu leczniczego Tibsovo.

Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 8,90, a w przypadku komparatora z badania (placebo) 9,20.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tibsovo z uwagi na występowanie mutacji IDH1 głównie w raku wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych do obliczeń przyjęto dane epidemiologiczne dotyczące tego nowotworu złośliwego.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 oraz 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na nowotwory w latach 2015-2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w przedziale wiekowym 20-85+ lat.

**Tabela 5. Liczba zachorowań na raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) – dane KRN**

Płeć	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kobiety	658	607	611	597	591	504
Mężczyźni	901	921	890	944	903	760
Łącznie	1 559	1 528	1 501	1 541	1 494	1 264

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

**Tabela 6. Prognozowana zapadalność na raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) – dane Globocan na lata 2022 – 2040**

Płeć	2022	2025	2030	2035	2040
Kobiety	1 097	1 122	1 214	1 306	1 371
Mężczyźni	1 551	1 617	1 742	1 864	1 967
Łącznie	2 647	2 739	2 956	3 170	3 338

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Globocan.

Na podstawie EPAR Pemazyre przyjęto, że rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi 10% nowotworów raportowanych kodem ICD-10: C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych. Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe 2., 3. i 4. stopnia, a następnie zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W ramach ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, ze względu na zgodność z trendami występującymi w danej populacji. W ramach interpolacji danych z Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik  $R^2$  osiągnął wartość najbliższą wartości 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych na lata 2024 i 2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych z mutacją IDH1. Wyniki oszacowań przedstawiają poniższe tabele (Tabela 7 oraz Tabela 8).

**Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych**

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	1 064	1 020	976	932
Globocan	2 647	2 664	2 692	2 728

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tibsovo mutacja IDH1 występuje u ok. 13% chorych na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych.

**Tabela 8. Liczba nowych zachorowań na wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132**

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	14	13	13	12
Globocan	34	35	35	35

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Z uwagi na rozbieżność między wynikami oszacowań na podstawie danych baz KRN i Globocan przyjęto, że dolną granicę przedziału stanowić będzie najniższa liczebność oszacowania na podstawie bazy KRN (12 pacjentów, po zaokrągleniu 10), a górną najwyższą liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (40 osób). Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w drugiej lub dalszych liniach leczenia. Powyższe oszacowania można traktować jako maksymalny wariant populacji docelowej. W wariantcie maksymalnym przyjęto zaokrągloną średnią z wartości (30 pacjentów). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025 w wariantcie maksymalnym szacuje się na 30 pacjentów (10–40).

Zgodnie z informacją w ChPL leczenie należy kontynuować, dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W badaniu ClarIDHy mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w trzech punktach czasowych i przy założeniu rozkładu normalnego: ok. 2,4 miesiąca). W związku z tym, że wartość oczekiwana PFS jest mniejsza niż 12 miesięcy, nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Na podstawie wartości mediany PFS obliczono szacowaną docelową populację w skali roku.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek)

Liczba osób leczonych rocznie: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek)

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 30 (10-40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek)

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową oszacowano na podstawie danych dotyczących zachorowalności na raka wątroby i wewnątrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) pochodzących z KRN i bazy Globocan.

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 szacuje się na 10-40 osób rocznie. Leczenie stosowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Na podstawie wartości mediany PFS, wynoszącej 2,4 miesiąca, zakłada się brak kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji iwosydenib przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.4.

#### Podsumowanie

Badanie NCT02989857 stanowi badanie rejestracyjne (ClarIDHy) dla produktu leczniczego Tibsovo i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Pozostałe pięć odnalezionych i zaprezentowanych badań, tj. NCT05876754, NCT04088188, NCT05921760, NCT02073994 dotyczy oceny skuteczności lub aktywności przeciwnowotworowej, bezpieczeństwa i tolerancji substancji iwosydenib.

### 5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących iwosydenibu we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, leczonych wcześniej co najmniej jedną linią systemowej terapii, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.07.2023 r., a zaktualizowano w dniu 16.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Iwosydenib	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne ClarIDHy. Dodatkowo zakwalifikowano 1 publikację jednak odstąpiono od jej opisu, ponieważ dotyczyła głównego badania rejestracyjnego. W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównego badania rejestracyjnego ClarIDHy.

**Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Badanie pivotal, randomizowane, AG120-C-005 (ClarIDHy)</p> <p><b>Źródło finansowania:</b></p> <p>Agios Pharmaceuticals, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fazy III</li> <li>- wieloośrodkowe;</li> <li>- podwójnie zaślepienie;</li> <li>- randomizowane;</li> <li>- hipoteza statystyczna: <i>superiority</i>;</li> <li>- okres obserwacji: data rozpoczęcia badania: 20.02.2017 r. data zakończenia badania: 17.05.2021 r. mediana czasu trwania badania: 3,6 miesiąca</li> </ul>	<p>Dorośli pacjenci z diagnozą histopatologiczną (świeża próbka biopsji guza lub pobrana w ciągu ostatnich 3 lat), potwierdzającą nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu lub terapii ablacyjnej.</p> <p>Dorośli pacjenci z potwierdzoną za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego mutacją IDH1 R132</p> <p><u>Liczba pacjentów – 185:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramię placebo: 61;</li> <li>- ramię iwosydenib: 124;</li> </ul> <p>Wiek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana: 62 lata;</li> <li>- średnia: 61,2 lata (SD: 10,81).</li> </ul> <p>Płeć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni: 68;</li> <li>- kobiety: 117.</li> </ul> <p>Rasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- biała: 105;</li> <li>- żółta (Azjaci): 23;</li> <li>- czarna: 2.</li> </ul>	<p>Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (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.</p> <p>Komparator: placebo</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> PFS Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival, OS</i>);</li> <li>• Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-related quality of life, HRQoL</i>);</li> <li>• Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>Objective response rate, ORR</i>);</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response, DOR</i>);</li> <li>• Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response, TTR</i>).</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Dostęp: 13.07.2023 r.].



## 5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tibsovo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat w momencie badania.	4.1 Wskazania do stosowania: Do stosowania u dorosłych pacjentów.
Pacjenci z diagnozą histopatologiczną (świeża próbka biopsji guza lub pobrana w ciągu ostatnich 3 lat), potwierdzającą nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych, który nie kwalifikuje się do przeszczepu lub terapii ablacyjnej.	5.1 Właściwości farmakodynamiczne. <u>Uprzednio leczony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych</u> : „Analiza mutacji genów w celu centralnego potwierdzenia mutacji IDH1 z biopsji tkanki guza została przeprowadzona u wszystkich pacjentów przy użyciu testu docelowego Oncomine Dx (Oncomine Dx Target Test)”.
Udokumentowana mutacja genu IDH1 na podstawie odpowiedniego badania diagnostycznego (badane warianty mutacji R132 C/L/G/H).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych”. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Przed podaniem produktu Tibsovo u pacjentów należy potwierdzić mutację IDH1 R132 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego”.
Wynik ECOG PS 0 lub 1.	Brak odniesienia w ChPL
Oczekiwany czas przeżycia $\geq 3$ miesięcy.	5.1 Właściwości farmakodynamiczne. <u>Uprzednio leczony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych</u> : „... z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, u których choroba postępowała po co najmniej 1, ale nie więcej niż 2 wcześniejszych schematach leczenia, w tym co najmniej jednym schemacie zawierającym gemcytabinę lub 5-FU i przewidywanym przeżyciem $\geq 3$ miesięcy”.
Choroba możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1. Pacjenci, po wcześniejszej terapii miejscowej (między innymi: embolizacji, chemoembolizacji, ablacji prądem o częstotliwości radiowej lub radioterapii) kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem, że mierzalny guz znajduje się poza obrębem leczenia lub znajduje się w polu leczenia ale nie wskazuje większego niż 20% wzrostu wielkości od zakończenia poprzedniego leczenia.	Brak odniesienia w ChPL
Udokumentowana progresja choroby – raka dróg żółciowych miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, po co najmniej 1 i nie więcej niż 2 liniach leczenia systemowego. Pacjenci musieli otrzymać co najmniej 1 linię leczenia zawierającą gemcytabinę lub 5-FU (5-Fluorouracyl) w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Chemioterapia adiuwantowa uważana jest za leczenie systemowe, jeśli wystąpi udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia.	4.1 Wskazania do stosowania: „...którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii”. 5.1 Właściwości farmakodynamiczne. <u>Uprzednio leczony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych</u> : „... z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, u których choroba postępowała po co najmniej 1, ale nie więcej niż 2 wcześniejszych schematach leczenia, w tym co najmniej jednym schemacie zawierającym gemcytabinę lub 5-FU i przewidywanym przeżyciem $\geq 3$ miesięcy”.
Pacjenci, u których doszło do ustąpienia toksyczności związanej z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z prawidłową czynnością krwiotwórczą szpiku kostnego, w tym następujące wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: 1. Bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ lub $1,5 \times 10^9/\text{L}$ . 2. Hemoglobina $\geq 8$ g/dl. 3. Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ lub $100 \times 10^9/\text{L}$ .	4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tibsovo, co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, raz na dwa tygodnie przez drugi miesiąc leczenia oraz podczas każdej wizyty lekarskiej 4 w okresie trwania terapii, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonać pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi”.
Pacjenci z prawidłową czynnością wątroby, w tym następujące wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej:	2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tibsovo: „Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tibsovo należy porozmawiać z lekarzem, jeśli: pacjent ma zaburzenia czynności wątroby”.

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bilirubina całkowita w surowicy <math>\leq 2</math> x górna granica normy (GGN), o ile nie jest to spowodowane występowaniem choroby Gilberta.</li> <li>2. Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) <math>\leq 5</math> x GGN.</li> </ol>	
<p>Pacjenci z prawidłową czynnością nerek, w tym następujące wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kreatynina w surowicy <math>&lt; 1,5</math> x GGN</li> <li>2. Klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej Cockcrofta – Gaulta, GFR (ang. <i>glomerular filtration rate</i>).</li> </ol> <p><math>(140 - \text{wiek}) \times (\text{masa ciała w kg}) \times (0,85 \text{ w przypadku kobiet}) / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}</math></p>	<p>2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tibsovo: „Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tibsovo należy porozmawiać z lekarzem, jeśli: pacjent ma zaburzenia czynności nerek”.</p>
<p>Uczestnicy zdolni i gotowi do przestrzegania wizyt, planu leczenia i badań laboratoryjnych. Pacjenci muszą być w stanie zrozumieć i podpisać formularz świadomej zgody oraz przestrzegać zaplanowanych wizyt, planów leczenia, procedur i badań laboratoryjnych, w tym seryjnego pobierania próbek krwi obwodowej i moczu podczas badania.</p> <p>Prawnie upoważniony przedstawiciel może wyrazić zgodę w imieniu uczestnika, który w inny sposób nie jest w stanie wyrazić świadomej zgody, jeśli jest to akceptowalne i zatwierdzone przez IRB / Niezależną Komisję Etyczną (IEC) ośrodka.</p> <p>(Uczestnicy, którzy nie posługują się jednym z języków EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BIL21, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BIL21, EORTC-QLQ-BIL21, EORTC-QLQ-C, EORTC-QLQ-S lub EQ-5D-5L, będą mogli zarejestrować się i nie wypełniać tych instrumentów HRQOL / ekonomicznych wyników zdrowotnych, zakładając, że wszystkie inne kryteria kwalifikacyjne są spełnione).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Ujemny wynik testu ciąży w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym definiuje się jako dojrzałe płciowo kobiety, które nie przeszły histerektomii, obustronnej ooforektomii lub zamknięcia jajowodów lub które nie były naturalnie po menopauzie (tj. nie miesiączkowały) przez co najmniej 24 kolejne miesiące (tj. nie miały miesiączki w żadnym momencie w ciągu ostatnich 24 kolejnych miesięcy).</p> <p>Kobiety o potencjale rozrodczym, a także płodni mężczyźni z partnerami, którzy są kobietami o potencjale rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie 2 skutecznych form antykoncepcji (w tym co najmniej 1 formy barierowej) od momentu wyrażenia świadomej zgody przez cały czas trwania badania i przez 90 dni (zarówno kobiety, jak i mężczyźni) po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Skuteczne formy antykoncepcji definiuje się jako hormonalne doustne środki antykoncepcyjne, zastrzyki, plastry, wkładki wewnątrzmaciczne, wewnątrzmaciczne systemy uwalniające hormony, obustronne podwiązanie jajowodów, prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym lub sterylizacja partnera płci męskiej.</p>	<p>2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tibsovo: „Nie zaleca się stosowania leku Tibsovo w czasie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tibsovo i powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia.</p> <p>Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Tibsovo, powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką”.</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej inhibitory IDH	Brak odniesienia w ChPL
<p>Pacjenci, którzy otrzymali ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową mniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo (okres wymywania po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej opartej na czynnikach immunologicznych wynosi 4 tygodnie).</p> <p>Ponadto, pierwsza dawka badanego leku nie powinna zostać podana przed upływem <math>\geq 5</math> okresów półtrwania badanego leku.</p>	Brak odniesienia w ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
Pacjenci po odbytej radioterapii w leczeniu przerzutów <2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci po radioterapii wątroby, chemoembolizacji oraz ablacji prądem o częstotliwości radiowej, którzy przeszli leczenie <4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z udokumentowanymi, objawowymi przerzutami do mózgu, wymagające leczenia sterydami. Pacjenci z wcześniej zdiagnozowanymi przerzutami do mózgu kwalifikują się, jeśli zakończyli leczenie i wyleczyli się z ostrych skutków radioterapii lub operacji przed przystąpieniem do badania, zaprzestali leczenia kortykosteroidami z powodu tych przerzutów przez co najmniej 4 tygodnie i mają stabilną radiologicznie chorobę przez co najmniej 3 miesiące przed przystąpieniem do badania. Uwaga: dozwolone będzie stosowanie do 10 mg ekwiwalentu prednizonu dziennie.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci z historią innego, pierwotnego nowotworu, z wyjątkiem: 1. Leczniczco usuniętego raka skóry innego niż czerniak; 2. Leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> ; 3. Innego pierwotnego guza litego lub płynnego bez znanej aktywnej choroby, który w opinii Badacza nie wpłynie na wynik rozpoznania raka dróg żółciowych.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci, którzy przeszli poważną operację w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania produktem Tibsovo lub nie zostali wyleczeni z toksyczności pooperacyjnej.	Brak odniesienia w ChPL
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę, laktację. <u>Karmienie piersią</u> : „Podczas leczenia produktem Tibsovo oraz przez co najmniej 1 miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią”.
Pacjenci przyjmujący znane silne induktory CYP3A4 lub substraty CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym, chyba że mogą zostać one zastąpione innymi lekami w ciągu ≥5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo.	4.2 Dawkowanie i sposoby podawania. <u>Modyfikowanie dawki podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4</u> : „Jeśli nie można uniknąć stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg (1 x tabletkę po 250 mg) raz na dobę. Jeśli stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 zostanie przerwane, należy zwiększyć dawkę iwosydenibu do 500 mg po co najmniej 5 okresach półtrwania inhibitora CYP3A4”. 4.3 Przeciwwskazania: „Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 lub dabigatranem”.
Obecność aktywnej infekcji wymagającej ogólnoustrojowego leczenia przeciwniektoryjnego lub niewyjaśniona gorączka przekraczająca 38,5°C do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo.	Brak odniesienia w ChPL
Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników AG-120 lub dopasowanego placebo.	4.3 Przeciwwskazania: „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą”.
Występowanie istotnej choroby serca w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo, w tym: 1. Zastoinowej niewydolności serca klasy III lub IV według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association); 2. Zawału mięśnia sercowego; 3. Niestabilnej dławicy piersiowej; 4. Udaru.	Brak odniesienia w ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>Pacjenci z frakcją wyrzutową serca, LVEF (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>) &lt;40% w badaniu ECHO (lub innymi metodami zgodnie z praktyką uzyskane w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badanego leczenia).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Pacjenci z odstępem QT skorygowanym względem częstości akcji serca (przy użyciu wzoru Fridericia) (QTcF) <math>\geq</math>450 msec lub inne czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QT lub zdarzeń arytmicznych (np. niewydolność serca, hipokaliemia, zespół długiego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym). Blok odnogi pęczka Hisa i wydłużenie odstępu QTcF są dozwolone za zgodą Monitora Medycznego.</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania. <u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu i monitorowanie:</u> „...w przypadku nieprawidłowego odstępu QT, praktykujący lekarze powinni dokonać ponownej dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dotyczącego rozpoczęcia leczenia iwosydenibem. W przypadku wydłużonego odstępu QTc wynoszącego od 480 ms do 500 ms, leczenie iwosydenibem powinno być rozpoczynane jedynie w wyjątkowych sytuacjach i powinno podlegać ścisłemu monitorowaniu”. 4.3 Przeciwwskazania: „Odstęp QT/QTc wynoszący &gt; 500 ms, niezależnie od metody korygowania”.</p>
<p>Pacjenci przyjmujący leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, chyba że można je zamienić na inne leki w ciągu <math>\geq</math>5 okresów półtrwania przed podaniem dawki lub jeśli nie można odpowiednio monitorować ich dawkowania podczas badania. (Jeśli równoważny lek nie jest dostępny, należy ściśle monitorować QTcF).</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania. <u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu i monitorowanie:</u> „Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc lub są umiarkowanymi albo silnymi inhibitorami CYP3A4, może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc i należy ich unikać, gdy to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Jeśli zastosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe, pacjentów należy leczyć ostrożnie i ściśle monitorować w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc.”.</p>
<p>Osoby z rozpoznaniem aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), z rozpoznanymi dodatnimi wynikami przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV) lub chorobą związaną z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Pacjenci z trwałą odpowiedzią wirusową na leczenie HCV lub odpornością na wcześniejsze zakażenie HBV. Pacjenci z przewlekłym HBV, który jest odpowiednio stłumiony zgodnie z praktyką instytucjonalną.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Pacjenci z jakimikolwiek innymi ostrymi lub przewlekłymi schorzeniami medycznymi lub psychiatrycznymi, w tym niedawne (w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem Tibsovo) lub aktywne myśli lub zachowania samobójcze, lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego produktu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania i, w ocenie Badacza, sprawić, że uczestnik będzie nieodpowiedni do udziału w tym badaniu.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Znana aktywna choroba zapalna przewodu pokarmowego, przewlekła biegunka, wcześniejsza resekcja żołądka lub dysfagia z opaską biodrową, zespół krótkiego jelita, gastropareza lub inne stany, które ograniczają przyjmowanie lub wchłanianie przez przewód pokarmowy leków podawanych doustnie. Dopuszczalna jest choroba refluksowa przełyku leczona farmakologicznie (przy założeniu braku możliwości interakcji z lekami).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Osoby, które zostały umieszczone w placówce na mocy nakazu wydanego przez władze sądowe lub administracyjne.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Pacjenci zależni od Sponsora, Badacza lub ośrodka badawczego, zgodnie z lokalnymi przepisami instytucji.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Osoby posiadające znaną historię medyczną postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT podstawie ChPL Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 06.07.2023] oraz na podstawie Protokołu badania klinicznego AG120-C-005, Tibsovo [dostęp: 06.07.2023].

---

### Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Szczególnie kryteria wykluczenia/monitorowania leczenia, dotyczące wszelkich zabiegów, operacji i chorób są precyzyjnie przedstawione w badaniu rejestracyjnym. Te kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się jednak do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w protokole badania klinicznego.

## 5.5 Ocena jakości badań

### 5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

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

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

### Podsumowanie

Badanie AG120-C-002 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego (ClarIDHy) produktu leczniczego Tibsovo, odstąpiono więc od przeprowadzania dla niego oceny jakości.

Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie ClarIDHy oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

### 5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym ClarIDHy zastosowano komparator w postaci placebo, w trakcie leczenia przeniesiono pacjentów z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu.

#### Komentarz Analityków:

*W ocenie Analityków komparator w badaniu klinicznym nie stanowił zalecanego przez wytyczne kliniczne leczenia dla pacjentów w analizowanym wskazaniu.*

*Wytyczne kliniczne, u pacjentów chorych na raka dróg żółciowych z mutacją IDH1, R132 rekomendują stosowanie terapii FOLFOX lub ipilimumabu w połączeniu z niwolumabem.*

### 5.5.3. Opis punktów końcowych

#### Śmiertelność

- Całkowite przeżycie (ang. *Overall Survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu.

#### Jakość życia

- Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-related quality of life*, HRQoL) – oceniany na podstawie zatwierdzonych kwestionariuszy (EORTC QLQ – C30, EORTC QLQBIL21, PGI – C oraz PGI – S).

#### Wyleczenie

- Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; wyleczenie w postaci odpowiedzi całkowitej (CR) stanowiło część składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).

#### Zastępcze punkty końcowe:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); pierwszorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany przez niezależną komisję do spraw przeglądu (ang. *Independent Review Committee*, IRC) jako czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby (według kryteriów RECIST v1.1), lub data zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *Objective response rate*, ORR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako potwierdzona odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR) na leczenie, na podstawie RECIST 1.1.
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – jest definiowany przez IRC jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi do momentu pierwszego udokumentowanego potwierdzenia postępującej choroby lub zgonu.
- Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 według oceny badacza i ICR.

#### Bezpieczeństwo

- Odsetek pacjentów z jakimkolwiek (poważnym) zdarzeniem niepożądanym (ang. *adverse events*, AE).

#### 5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Niska liczebność grupy badanej
- Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo;
- Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi (OR) po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu w ocenie Badacza.

#### 5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Części składowe punktu końcowego ORR – częściowa odpowiedź (PR) oraz całkowita odpowiedź (CR) nie zostały wyjaśnione;
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- W protokole badania rejestracyjnego kryteria włączenia i wykluczenia z badania zostały szerzej opisane niż w EPAR Tibsovo.

#### *Komentarz Analityków:*

*Metodyka cross-over w randomizowanych badaniach klinicznych we wskazaniach onkologicznych jest nieodpowiednia z powodu braku możliwości określenia dodatkowej korzyści klinicznej. Ponadto w ocenie Analityków Agencji w badaniu dokonano złego doboru komparatora, ze względu na dostępność alternatywnej opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu, jaką jest FOLFOX.*

#### 5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Brak danych dotyczących mediany czasu obserwacji.

## 5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Tibsovo oceniano w leczeniu drugiego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132 w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III ClarIDHy. Badanie to było badaniem *cross-over*.

Badanie AG120\_C-002 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego (ClarIDHy) produktu leczniczego Tibsovo, odstąpiono więc od przeprowadzania dla niego oceny jakości.

Jakość głównego badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Badanie ClarIDHy oceniono w oparciu o 5 domen. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo (mediana czasu trwania badania: 3,6

---

miesiąca). Dodatkowymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki badania jest wysoce wyselekcjonowana populacja pacjentów, która nie odzwierciedla warunków rzeczywistych, brak wyjaśnienia CR oraz PR, będących składowymi ORR oraz fakt, że pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS.



## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

#### Główne badanie rejestracyjne AG120-C-005 (ClarIDHy)

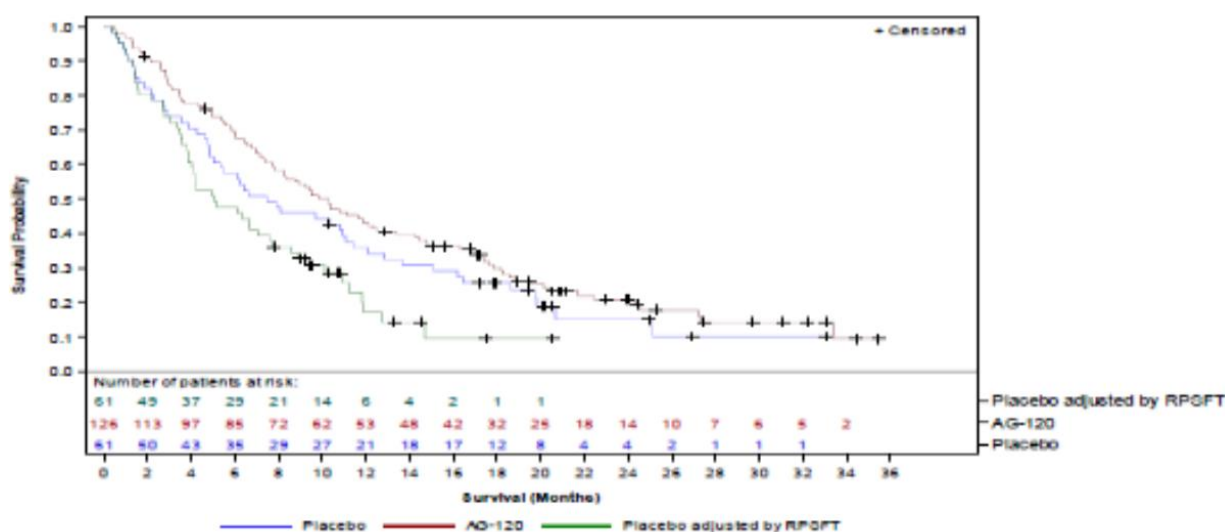
Skuteczność Tibsovo oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3 (AG120-C-005) oraz w badaniu uzupełniającym (AG120-C-002) z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, leczonych wcześniej co najmniej jedną linią leczenia.

#### **Analiza przeżycia**

Wstępna analiza OS (DCO: 31.05.2020 r.) faworyzowała ramię iwosydenibu, pomimo dużego odsetka (70,5%) uczestników, którzy przeszli z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu na wczesnym etapie badania: HR =0,79 (95% CI: 0,56; 12,12), wartość p = 0,093, mediana OS dla ramienia iwosydenibu oraz placebo wyniosła odpowiednio 10,3 oraz 7,5 miesiąca. Oszacowanie 12 miesięcznego przeżycia wyniosło 43% w ramieniu iwosydenibu oraz 36% w ramieniu placebo.

Zaktualizowana analiza OS przed zastosowaniem korekcji RPSFT (21.06.2023 r.) jest zgodna z wstępną analizą OS (31.05.2020 r.): HR = 0,82 (95% CI: 0,58; 1,14), wartość p = 0,093.

W analizie OS zastosowano metodę statystyczną korygującą wpływ *cross-over* (leczenia krzyżowego): RPSFT (ang. *Rank preserved structure failure time*). Metoda ta miała na celu odtworzenie krzywej przeżycia dla pacjentów otrzymujących placebo, tak jakby nie przeszli oni do ramienia iwosydenibu. Analiza RPSFT nie uwzględnia późniejszych terapii przeciwnowotworowych, które zostałyby rozpoczęte w grupie placebo w przypadku braku leczenia krzyżowego, *cross-over*. Ponadto, pomimo przedstawionych w raporcie oceniającym EMA/173654/2023 kontroli poprawności założeń, nie można wykluczyć pewnego stopnia stronniczości<sup>14</sup>, co przekłada się na wątpliwą wiarygodność zastosowanej metody.

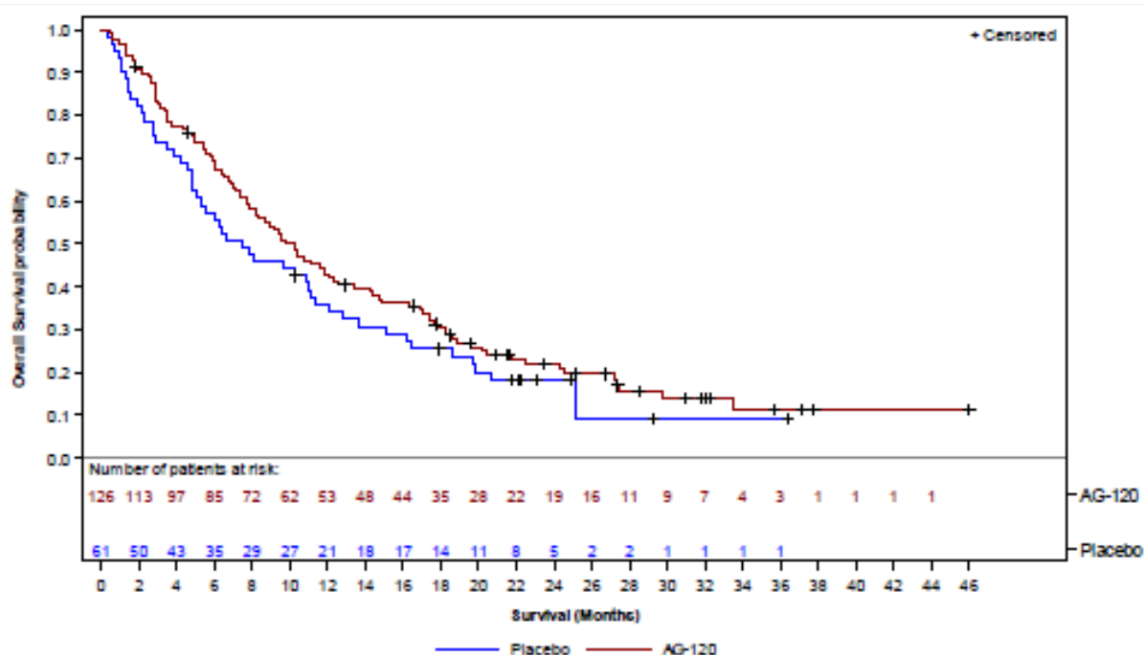


**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS po korekcji RPSFT, populacja ITT, data odcięcia 31.05.2020 r.**

Źródło: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) s. 106 [dostęp: 17.07.2023].

Metoda RPSFT w zaktualizowanej analizie (21.06.2021 r.) wykazała istotnie statystycznie większe przeżycie całkowite na korzyść iwosydenibu w porównaniu do placebo: HR=0,52 (95% CI: 0,36, 0,77), p <0,0001. Mediana OS dla placebo po skorygowaniu o efekt *cross-over* wyniosła 5,1 miesiąca.

<sup>14</sup> EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 129 [Dostęp: 24.07.2023 r.].



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS oszacowana przez IRC, populacja ITT, data odcięcia 21.06.2021 r.

Źródło: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 17.07.2023].

Szczegóły dotyczące analizy OS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie OS w badaniu AG120-C-005 (populacja ITT), 21.06.2021 r.

	Placebo (N=61)	Placebo RPSFT (N=61)	Iwosydenib (N=126)
OS (miesiące)			
25 percentyl (95% CI)	2,9 (1,4; 4,8)	2,8 (1,3; 3,8)	5,0 (3,1; 6,0)
Mediana (95% CI)	7,5 (4,8; 11,1)	5,1 (3,8; 7,7)	10,3 (7,8; 12,4)
75 percentyl (95% CI)	18,6 (11,4; 25,2)	11,4 (7,8; 16,7)	20,4 (17,3; 27,2)
Współczynnik ryzyka, HR*	Iwosydenib vs Placebo (ITT) 0,82 (0,58; 1,14)		
	Iwosydenib vs Placebo (RPSFT) 0,52 (0,36; 0,74)		
Wartość p	Iwosydenib vs Placebo (ITT) 0,118		
	Iwosydenib vs Placebo (RPSFT) <0,0001		
Estymator Kaplana – Meiera (%)			
3 miesiące	73,8 (60,8; 83,0)	73,8 (60,8; 83,0)	83,3 (75,5; 88,8)
6 miesięcy	57,4 (44,0; 68,6)	47,5 (34,6; 59,4)	68,8 (59,8; 76,1)
9 miesięcy	45,9 (33,1; 57,8)	32,6 (21,3; 44,5)	54,2 (45,1; 62,5)
12 miesięcy	35,8 (32,0; 47,7)	22,1 (12,5; 33,3)	42,9 (34,1; 51,4)
18 miesięcy	25,6 (15,4; 37,1)	10,2 (2,8; 23,4)	30,4 (22,5; 38,7)
24 miesiące	18,3 (9,6; 29,1)	NE**	22,0 (15,0; 29,9)

\* HR obliczono na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z placebo jako denominatorem, z dwustronnym 95% CI. Czynnikiem stratyfikacyjnym jest liczba wcześniejszych linii leczenia w momencie randomizacji pacjentów.

\*\* NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 110 [dostęp: 19.07.2023].

#### Komentarz Analityków:

Z uwagi na ograniczoną wiarygodność metody RPSFT ze względu na brak uwzględnienia późniejszych terapii przeciwnowotworowych, które zostałyby rozpoczęte w grupie placebo w przypadku braku leczenia krzyżowego,

cross-over oraz pewien stopień stronniczości, można przypuścić, że wyniki są obarczone dużą niepewnością. W analizie OS rzeczywiste wyniki HR, z pominięciem zabiegów statystycznych, takich jak metoda RPSFT nie osiągnęły istotności statystycznej, a przedziały ufności dla mediany OS między interwencją, a komparatorem nachodziły na siebie. Dodatkowo po zastosowaniu metody korygującej wpływ cross-over przedziały ufności niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia.

### Analiza jakości życia

Do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 v3 (funkcjonowanie fizyczne, ból i utrata apetytu) oraz kwestionariusz QLQ-BIL21 v2 (żywność i ból). Zgłaszane przez pacjentów objawy, funkcjonowanie i wyniki HRQoL były porównywalne między ramionami badania ClarIDHy. Dokładne informacje dotyczące analizy jakości życia podano w tabelach poniżej.

**Tabela 13. EORTC QLQ-C30: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, populacja ITT**

Wizyta	Placebo, N=61	Iwosydenib, N=126
<b>Domena dotycząca funkcjonowania fizycznego (wyższa nota oznacza lepsze funkcjonowanie)</b>		
Cykl 2, dzień 1		
n	21	67
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-13,4 (2,95)	-2,4 (1,75)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), iwosydenib vs placebo		11,0 (4,3; 17,71)
Wartość p		0,001
Cykl 3, Dzień 1		
n	9	50
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-12,6 (3,86)	-0,3 (1,89)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), iwosydenib vs placebo		12,3 (3,88; 20,76)
Wartość p		0,004
<b>Domena dotycząca bólu (wyższa nota oznacza gorsze symptomy)</b>		
Cykl 2, Dzień 1		
n	21	67
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	12,5	2,1 (2,49)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), iwosydenib vs placebo		-10,4 (-20,27; -0,53)
Wartość p		0,039
Cykl 3, Dzień 1		
n	9	50
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-5,3 (5,99)	-1,3 (2,74)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), iwosydenib vs placebo		4,0 (-8,92; 16,96)
Wartość p		0,542
<b>Domena dotycząca utraty apetytu (wyższa nota oznacza gorsze symptomy)</b>		
Cykl 2, Dzień 1		
n	21	67
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	4,3 (4,58)	7,9 (2,61)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), iwosydenib vs placebo		3,6 (-6,76; 13,93)
Wartość p		0,496
Cykl 3, Dzień 1		
n	9	50
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	3,2 (6,45)	-0,5 (2,91)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), iwosydenib vs placebo		-3,7 (-17,55; 10,22)
Wartość p		0,604

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. [dostęp: 20.07.2023].

**Tabela 14. EORTC QLQ-BIL21: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, populacja ITT**

Wizyta	Placebo, N=61	Iwosydenib, N=126
<b>Domena dotycząca żywienia (wyższa nota oznacza gorsze symptomy)</b>		
Cykl 2, dzień 1		
n	20	65
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	3,6 (3,18)	4,3 (1,84)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), <i>iwosydenib vs placebo</i>		0,7 (-6,57; 7,87)
Wartość p		0,859
Cykl 3, Dzień 1		
n	9	48
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	4,1 (4,23)	-2,0 (2,02)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), <i>iwosydenib vs placebo</i>		-6,1 (-15,33; 3,10)
Wartość p		0,193
<b>Domena dotycząca bólu (wyższa nota oznacza gorsze symptomy)</b>		
Cykl 2, Dzień 1		
n	20	40
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	10,1 (3,50)	5,0 (1,95)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), <i>iwosydenib vs placebo</i>		-5,1 (-12,99; 2,80)
Wartość p		0,205
Cykl 3, Dzień 1		
n	9	48
Średnia najmniejszych kwadratów (SE)	-2,1 (4,72)	2,3 (2,17)
Różnica średnich najmniejszych kwadratów (95% CI), <i>iwosydenib vs placebo</i>		4,3 (-5,89; 14,56)
Wartość p		0,406

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 112 [dostęp: 20.07.2023].

Analiza wyników z obu kwestionariuszy wskazuje, że pacjenci przyjmujący iwosydenib zaznaczali lepsze ogólne samopoczucie od pacjentów z ramienia placebo. Pacjenci z ramienia badanego produktu leczniczego odczuwali mniej bólu zarówno według kwestionariusza QLQ-C30 jak i kwestionariusza QLQ-BIL21. Jednakże to grupa pacjentów z ramienia placebo wykazała mniej problemów w domenie dotyczącej utraty apetytu (QLQ-C30) oraz żywienia (QLQ-BIL21). Przy interpretacji wyników kwestionariusza należy jednak dodatkowo wziąć pod uwagę wartość p, świadczącą o istotności statystycznej wyników. Istotność statystyczna została osiągnięta jedynie w przypadku wyników analizy kwestionariusza QLQ-C30, w domenie dotyczącej funkcjonowania fizycznego. Oznacza to, że jakość życia pacjentów przyjmujących iwosydenib nie uległa znacznemu polepszeniu się w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo.

### Analiza zastępczych punktów końcowych

#### Przeżycie wolne od progresji, PFS

Dane w podsumowaniu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) oszacowane zostały przez niezależną komisję bioetyczną (ang. *Independant Review Comitee*, IRC). Dotyczą one populacji z ramienia badanej substancji oraz ramienia placebo (przed leczeniem krzyżowym, przeniesieniem uczestników z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu) – populacji zgodnej z zamiarem leczenia, ITT (ang. *intent to treat*).

Szczegółowe dane dotyczące PFS zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**Tabela 15. Podsumowanie danych dotyczących PFS, populacja ITT, przed leczeniem krzyżowym, data odcięcia 31.01.2019 r.**

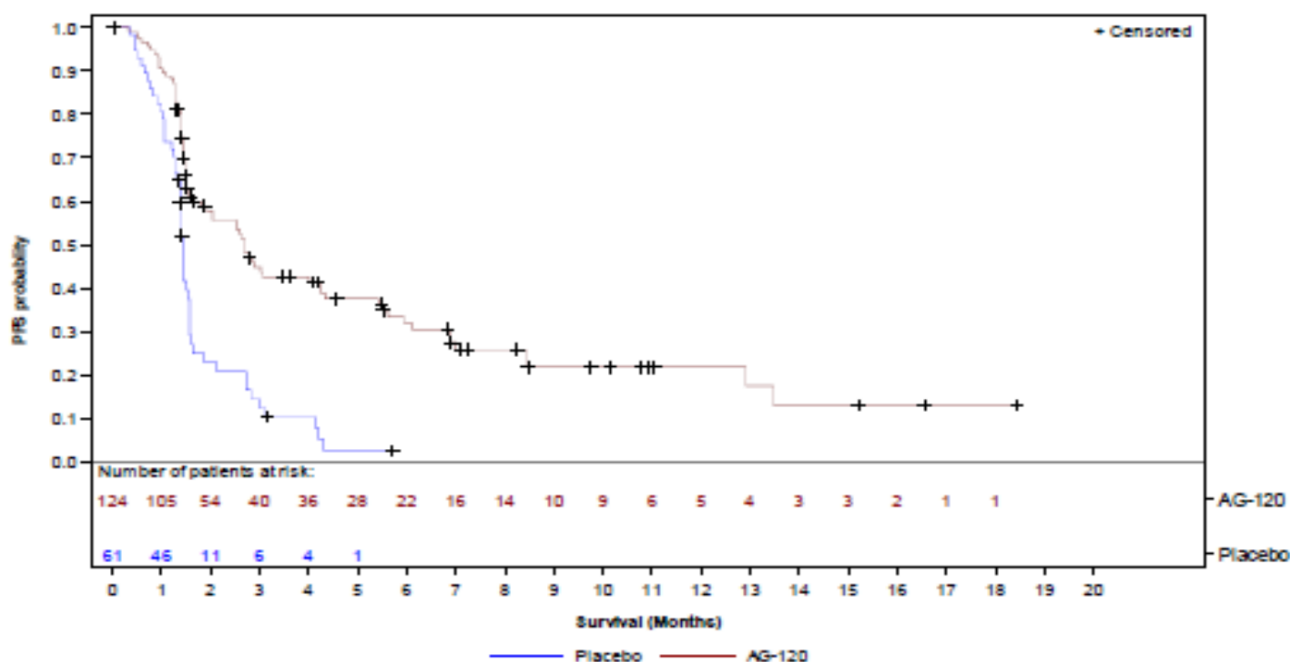
	Placebo N=61	AG-120 (iwosydenib) N=124
Liczba pacjentów, n (%)		
• Progresja choroby	44 (72,1)	64 (51,6)
• Zgon	6 (9,8)	12 (9,7)
• Pacjenci wolni od progresji lub zgonu w momencie odcięcia danych (31.01.2019 r.)	6 (9,8)	32 (25,8)
Mediana PFS (95% CI)	1,4 (1,4; 1,6)	2,7 (1,6; 4,2)
Współczynnik ryzyka, HR*	-	0,37 (0,25; 0,54)
Wartość p	-	<0,001
Estymator Kaplana – Meiera (%)**		
• 3 miesiące	12,5	44,8
• 6 miesięcy	NE***	32,0
• 9 miesięcy	NE***	21,9
• 12 miesięcy	NE***	21,9

\* HR obliczono na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z placebo jako denominatorem, z dwustronnym 95% CI. Czynnikiem stratyfikacyjnym jest liczba wcześniejszych linii leczenia w momencie randomizacji pacjentów.

\*\* Estymator Kaplana – Meiera – wskaźnik przeżycia PFS po 3,6,9 oraz 12 miesiącach, oszacowany przy użyciu metody Kaplana – Meiera.

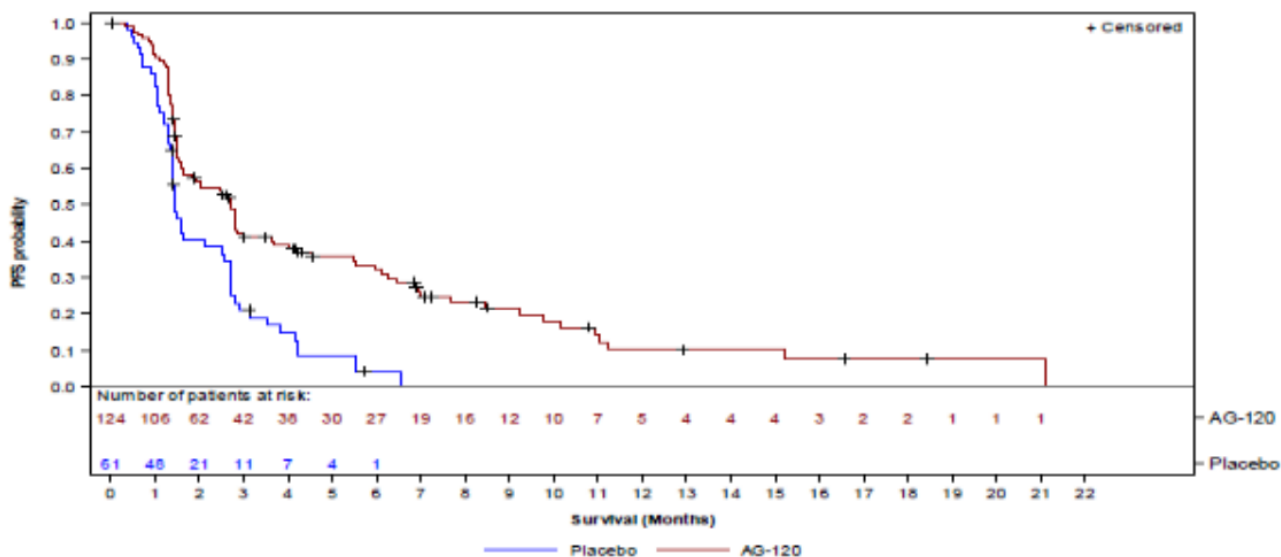
\*\*\* NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 101 [dostęp: 14.07.2023].



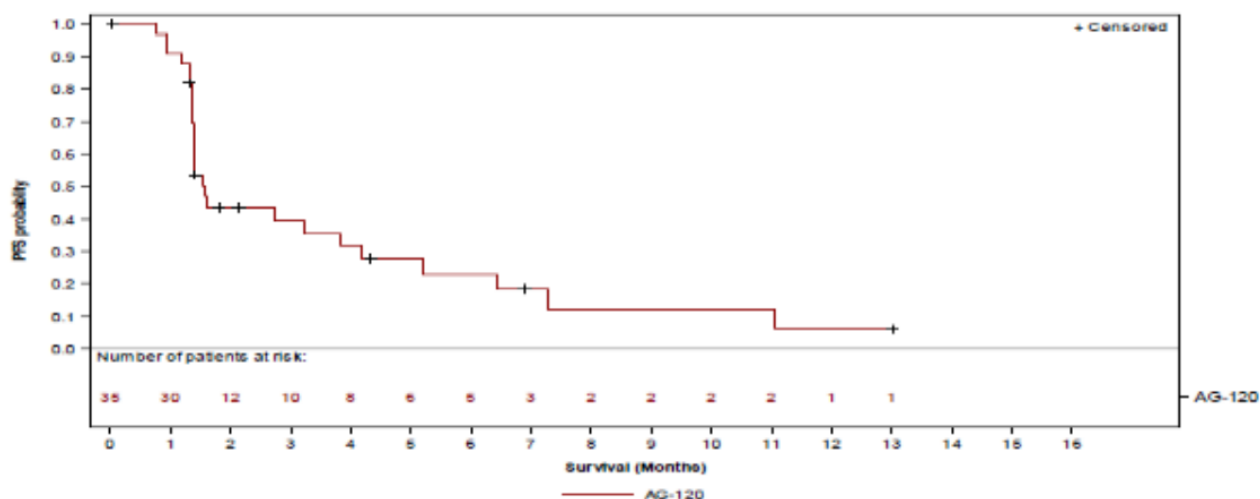
**Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS oszacowana przez IRC, populacja ITT, data odcięcia 31.01.2019 r.**

Źródło: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 14.07.2023].



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS oszacowana przez Badacza, populacja ITT, przed *cross-over* (leczenie krzyżowe), data odcięcia 31.01.2019 r.

Źródło: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.07.2023].



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS oszacowana przez Badacza, populacja ITT, po *cross-over* (leczenie krzyżowe), data odcięcia 31.01.2019 r.

Źródło: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 19.07.2023].

Analiza liczby zdarzeń takich jak progresja choroby lub zgon według oceny IRC i według oceny badacza wykazała zgodność dla PFS na poziomie 77,3%.

Współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*, HR) w grupie pacjentów leczonych iwosydenibem wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,54),  $p < 0,001$ , co oznacza, że osiągnął on istotność statystyczną. Mediana PFS wyniosła 2,7 (95% CI: 1,6; 4,2) miesiąca w ramieniu iwosydenibu oraz 1,4 (95% CI: 1,4; 1,6) miesiąca w ramieniu placebo. Liczba pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie odcięcia danych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu placebo wyniosła odpowiednio: 32 (25,8%) oraz 6 (9,8%).

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych, ORR

**Tabela 16. Podsumowanie danych dotyczących ORR, populacja ITT, przed leczeniem krzyżowym, data odcięcia 31.01.2019 r.**

	Placebo N=61	AG-120 (iwosydenib) N=124
Według oceny komisji IRC		
Potwierdzony ORR (CR lub PR), n (%)	0	3 (2,4)
95% CI wskaźnika odpowiedzi	(0,0; 5,9)	(0,5; 6,9)
Wartość p	-	0,299
Według oceny Badacza		
Potwierdzony ORR (CR lub PR), n (%)	1 (1,6)	4 (3,2)
95% CI wskaźnika odpowiedzi	(0,0; 8,8)	(0,9; 8,1)
Wartość p	-	0,466

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf), s. 104\_ [dostęp: 17.07.2023].

W badaniu ClarIDHy wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) według oceny IRC w ramieniu interwencji wyniósł 2,4%, a w ramieniu placebo 0%, a OR nie osiągnął istotności statystycznej, wartość  $p > 0,05$ . ORR według oceny Badacza w ramieniu iwosydenibu wyniósł 3,2%, a w ramieniu placebo 1,6%, a OR nie osiągnął istotności statystycznej, wartość  $p > 0,05$ .

Po cross-over potwierdzony ORR wyniósł 0 w ramieniu iwosydenibu (N=35).

#### Czas trwania odpowiedzi, DOR

Czas trwania odpowiedzi (DOR) według oceny IRC dla każdego pacjenta (N=3) z potwierdzonym ORR ramienia iwosydenibu wynosił odpowiednio 2,79; 2,73; 11,07 miesiąca. Według oceny Badacza dla każdego z 4 pacjentów przyjmujących substancję leczniczą, DOR wynosił odpowiednio: 7,69; 4,27; 8,08; 8,77 miesiąca oraz 4,30 miesiąca u pacjenta z ramienia placebo.

Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu w ocenie Badacza.

#### Czas do odpowiedzi na leczenie, TTR

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenia według IRC dla każdego z 3 pacjentów z ramienia iwosydenibu wynosił odpowiednio: 8,28; 2,78 oraz 5,52 miesiąca. TTR w ocenie Badacza dla każdego z 4 pacjentów z ramienia badanej substancji leczniczej wynosił odpowiednio: 13,47; 6,80; 8,51; 4,17 miesiąca oraz 1,25 miesiąca u pacjenta z ramienia placebo.

Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu (leczenie krzyżowe) w ocenie Badacza.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Profil bezpieczeństwa iwosydenibu stosowanego w monoterapii we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132 pochodzi z kluczowego badania AG120-C-005. Dodatkowo dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tibsovo zaczerpnięto z badania wspomagającego AG120-C-002, które jest badaniem fazy 1.

Badanie główne (AG120-C-005) obejmowało dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące od łącznie 225 pacjentów. Spośród nich 166 uczestników leczonych iwosydenibem w dawce 500 mg QD, w tym 123 pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej badany produkt oraz 43 uczestników przyjmujących placebo, a następnie przeniesionych do grupy przyjmującej iwosydenib (leczenie krzyżowe, cross over). Dodatkowo 59 uczestników przyjmowało placebo przez cały okres trwania badania.

Ponadto dane dotyczące bezpieczeństwa pozyskano z badania wspomagającego fazy 1 (AG120-C-002), w którym wzięło udział 62 uczestników i każdy z nich przyjmował iwosydenib.

Łączna liczba pacjentów przyjmujących iwosydenib z obu badań wyniosła 228 (w tym 43 pacjentów przeniesionych z ramienia placebo do grupy przyjmującej iwosydenib).

W badaniu AG120-C-005, pomimo niewielkiej różnicy w czasie trwania leczenia między ramionami wśród uczestników przyjmujących iwosydenib (N=123) i placebo (N=59), częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) była zbliżona

w obu ramionach (97,6% oraz 96,0%). Jednak częstość występowania TEAE  $\geq 3$  stopnia była wyższa w ramieniu iwosydenibu, w porównaniu z ramieniem placebo (51,2 % oraz 37,3%). Około 1/3 pacjentów (30,1%) leczonych iwosydenibem doświadczyła TEAE prowadzących do przerwania leczenia. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dotyczyły: nudności (22,8%), zmęczenia (17,1%), biegunki (9,8%), wymiotów (9,8%), zmniejszenia apetytu (9,8%), wydłużenia odstępu QT (6,5%) oraz bólu głowy (8,1%). Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem  $\geq 3$  stopnia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17. Najczęstsze zaobserwowane zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, związane z leczeniem**

	Iwosydenib w dawce 500 mg QD, n (%)				Placebo, n (%)
	AG120-C-005 bez leczenia krzyżowego N=123	AG120-C-005 z leczeniem krzyżowym N=43	AG120-C-002 N=62	Ogólnie N=228	AG120-C-005 N=59
<b>Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia</b>	<b>63 (51,2)</b>	<b>26 (60,5)</b>	<b>25 (40,3)</b>	<b>114 (50,0)</b>	<b>22 (37,3)</b>
Wodobrzusze	11 (8,9)	4 (9,3)	3 (4,8)	18 (7,9)	4 (6,8)
Anemia	9 (7,3)	4 (9,3)	2 (3,2)	15 (6,6)	0
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	7 (5,7)	3 (7,0)	1 (1,6)	11 (4,8)	1 (1,7)
Hiponatremia	7 (5,7)	1 (2,3)	2 (3,2)	10 (4,4)	6 (10,2)
Hipofosfatemia	4 (3,3)	2 (4,7)	2 (3,1)	8 (3,5)	3 (5,1)
Nadciśnienie tętnicze	2 (1,6)	3 (7,0)	0	5 (2,2)	1 (1,7)
Podwyższony poziom fosforanu alkalicznego we krwi	3 (2,4)	0	1 (1,6)	4 (1,8)	3 (5,1)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 10.07.2023].

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) również była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących iwosydenib w porównaniu z placebo (odpowiednio 35,0% i 23,7%).

Wśród całej populacji pacjentów 11 (4,8%) doświadczyło TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia. Najczęstszymi zdarzeniami były: wodobrzusze, niedrożność jelit, niedrożność rzekoma jelit, obrzęk uogólniony, marskość wątroby, posocznica oraz encefalopatia wątrobowa.

W badaniu AG120-C-005 u 6 pacjentów przyjmujących iwosydenib odnotowano TEAE prowadzące do zgonu. Z ramienia placebo u żadnego z pacjentów nie odnotowano TEAE prowadzącego do zgonu. Wśród całej populacji chorych na raka dróg żółciowych, otrzymującej iwosydenib najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby (N=32, 14,0%).

### **Działania niepożądane wg ChPL Tibsovo**

Zestawienie zebranych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych leczonych iwosydenibem w badaniu klinicznym**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wodobrzusze, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Żółtaczką cholestatyczną, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka <sup>a</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Upadki
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby płytek krwi

<sup>a</sup> Grupowe określenie obejmujące wysypkę, wysypkę plamkowo-grudkową, rumień, wysypkę plamkową, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypkę polekową i nadwrażliwość na lek.

Źródło: ChPL Tibsovo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 10.07.2023].

### **Alerty dotyczące bezpieczeństwa**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>15</sup>, na dzień 16.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tibsovo.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*<sup>16</sup>, na dzień 16.01.2024 r. odnaleziono informacje o 201 zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Tibsovo (wg FAERS: „*This page displays the number of cases indentified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”). Wyszukiwanie ograniczono jedynie do badanego wskazania, wyszukiwano zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez pacjentów cierpiących na raka dróg żółciowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 62 przypadkach, wśród których 8 było śmiertelnych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>20) dotyczyły: zatruc, urazów oraz powikłań proceduralnych (184), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (88), zaburzeń żołądka i jelit (68), zaburzeń w badaniach diagnostycznych (ang. *investigations*) (43) oraz zaburzeń układu nerwowego (28). Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się zarówno do samodzielnego stosowania iwosydenibu, jak i iwosydenibu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi olaparibem, niwolumabem czy pemigatynibem.

W bazie *VigiAccess* prowadzonej przez WHO<sup>17</sup>, na dzień 16.01.2024 r., odnaleziono 1 207 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Wyszukiwanie przeprowadzono dla substancji czynnej iwosydenibu. Wyniki wyszukiwania dotyczą zdarzeń niepożądanych odnotowanych u pacjentów chorujących również na inne choroby, w tym na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz ostrą białaczkę szpikową. Najczęściej odnotowywano:

- urazy, zatrucia oraz powikłania proceduralne (629 przypadków), wśród których m.in.: użycie off-label – poza zarejestrowanym wskazaniem oraz pominięcie dawki;
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (467 przypadków), wśród których m.in.: zmęczenie, progresja choroby, nieefektywność leku;
- zaburzenia żołądka i jelit (285 przypadków), wśród których m.in.: biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, oraz dyskomfort w dolnej części brzucha;
- zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej (117 przypadków), wśród których m.in.: bóle stawów, ból kończyn, ból pleców;
- nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (w tym cysty i polipy) (121 przypadków), wśród których m.in.: zespół różnicowania, progresja nowotworu, ostra białaczka szpikowa.

W wyniku przeszukiwania bazy *EudraVigilance*<sup>18</sup>, w dniu 16.01.2024 r., nie odnaleziono zgłoszeń o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji czynnej iwosydenibu, ani produktu leczniczego Tibsovo.

## **6.3 Podsumowanie siły interwencji**

### **Podsumowanie oceny skuteczności:**

W analizie OS zastosowano metodę statystyczną korygującą wpływ *cross-over* (leczenia krzyżowego): RPSFT (ang. Rank preserved structure failure time), której wpływ uznano za wątpliwy, ze względu na brak uwzględnienia późniejszych terapii przeciwnowotworowych, które zostałyby rozpoczęte w grupie placebo w przypadku braku

<sup>15</sup> <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 16.01.2024].

<sup>16</sup> <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 16.01.2024].

<sup>17</sup> <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 16.01.2024].

<sup>18</sup> <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 16.01.2024].

---

leczenia krzyżowego, *cross-over*, oraz pewien stopień stronniczości. Zaktualizowana w dniu 21.06.2021 r. analiza OS jest zgodna z ostateczną analizą OS (DCO: 31.05.2020 r.). Mediana OS przed *cross-over* wynosiła tyle samo co po zastosowaniu metody RPSFT. Jedyne różnice zauważono w HR, przed *cross-over* i po *cross-over* odpowiednio: 0,82 (95% CI: 0,58; 1,14), 0,52 (95% CI: 0,36; 0,74) oraz w wartości p, odpowiednio 0,118 oraz <0,0001. Dodatkowo przedziały ufności dla mediany OS niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia.

Analiza wyników z obu kwestionariuszy wskazuje, że pacjenci przyjmujący iwosydenib zaznaczali lepsze ogólne samopoczucie od pacjentów z ramienia placebo. Pacjenci z ramienia badanego produktu leczniczego odczuwali mniej bólu zarówno według kwestionariusza QLQ-C30 jak i kwestionariusza QLQ-BIL21. Jednakże to grupa pacjentów z ramienia placebo wykazała mniej skutków ubocznych w zakresie dotyczącej utraty apetytu (QLQ-C30) oraz żywienia (QLQ-BIL21). Przy interpretacji wyników kwestionariusza należy jednak dodatkowo wziąć pod uwagę wartość p, świadczącą o istotności statystycznej wyników. Istotność statystyczna została osiągnięta jedynie w przypadku wyników analizy kwestionariusza QLQ-C30, w zakresie dotyczącej funkcjonowania fizycznego. Oznacza to, że jakość życia pacjentów przyjmujących iwosydenib nie uległa znacznemu polepszeniu się w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo.

Różnica wyników dla punktu końcowego PFS osiągnęła istotność statystyczną ( $p < 0,001$ ). Współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*, HR) w grupie pacjentów leczonych iwosydenibem wyniósł 0,37 (95% CI: 0,25; 0,54). Mediana PFS wyniosła 2,7 (95% CI: 1,6; 4,2) w ramieniu iwosydenibu oraz 1,4 (95% CI: 1,4; 1,6) w ramieniu placebo. Liczba pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie odcięcia danych w ramieniu leczenia oraz w ramieniu placebo wyniosła odpowiednio: 32 (25,8%) oraz 6 (9,8%).

Analiza liczby zdarzeń takich jak progresja choroby lub zgon według oceny IRC i według oceny badacza wykazała zgodność dla PFS na poziomie 77,3 %.

W badaniu ClarIDHy wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) według oceny IRC w ramieniu interwencji wyniósł 2,4%, a w ramieniu placebo 0%, a wyniki OR nie osiągnęły istotności statystycznej, wartość  $p > 0,05$ . ORR według oceny Badacza w ramieniu iwosydenibu wyniósł 3,2%, a w ramieniu placebo 1,6%, dodatkowo wyniki OR nie osiągnęły istotności statystycznej, wartość  $p > 0,05$ .

Po *cross-over* (leczeniu krzyżowym) potwierdzony ORR wyniósł 0 w ramieniu iwosydenibu (N=35). Czas trwania odpowiedzi (DOR) według oceny IRC dla każdego pacjenta (N=3) z potwierdzonym ORR ramienia iwosydenibu wyniósł odpowiednio 2,79; 2,73; 11,07 miesiąca.

#### **Komentarz Analityków:**

*Metodyka cross-over w randomizowanych badaniach klinicznych we wskazaniach onkologicznych jest nieodpowiednia z powodu braku możliwości określenia dodatkowej korzyści klinicznej. Ponadto w ocenie Analityków Agencji w badaniu dokonano złego doboru komparatora, ze względu na dostępność alternatywnej opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu, jaką jest FOLFOX.*

#### **Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:**

W badaniu AG120-C-005, pomimo niewielkiej różnicy w czasie trwania leczenia między ramionami wśród uczestników przyjmujących iwosydenib (N=123) i placebo (N=59), częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) były zbliżone w obu ramionach (97,6% oraz 96,0%). Jednak częstość występowania TEAE  $\geq 3$  stopnia była wyższa w ramieniu iwosydenibu, w porównaniu z ramieniem placebo (51,2 % oraz 37,3%). Około 1/3 pacjentów (30,1%) leczonych iwosydenibem doświadczyła TEAE prowadzących do przerwania leczenia.

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) również była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących iwosydenib w porównaniu z placebo (odpowiednio 35,0% i 23,7%). Wśród całej populacji pacjentów 11 (4,8%) doświadczyło TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia.

W badaniu AG120-C-005 u 6 pacjentów przyjmujących iwosydenib odnotowano TEAE prowadzące do zgonu. Z ramienia placebo u żadnego z pacjentów nie odnotowano TEAE prowadzącego do zgonu. Wśród całej populacji chorych na raka dróg żółciowych, otrzymującej iwosydenib najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby (N=32, 14,0%).

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

Podsumowując, częstość występowania SAE oraz TEAE była wyższa w ramieniu iwosydenibu, niż w grupie placebo. U pacjentów przyjmujących iwosydenib zanotowano 6 zgonów, podczas gdy w ramieniu placebo nie

zarejestrowano ani jednego. Biorąc pod uwagę te informacje uznano, że profil bezpieczeństwa interwencji jest gorszy od profilu bezpieczeństwa placebo.

#### Komentarz Analityków:

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tibsovo oraz wytycznymi klinicznymi, technologią komparatywną dla ocenianej jest schemat FOLFOX, stosowany w 2 lub kolejnej linii leczenia oraz refundowany w Polsce. Analitycy Agencji postanowili więc przedstawić efektywność schematu FOLFOX u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, na podstawie przeprowadzonego badania III fazy ABC-06 opisanym przez A.Lamarca<sup>19</sup>.

W badaniu wzięło udział 162 pacjentów. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej FOLFOX oraz leczenie opierające się na aktywnej kontroli objawów (ang. active symptom control, ASC) oraz do grupy, w której leczenie opierało się jedynie na aktywnej kontroli objawów. Aktywna kontrola objawów polegała na wczesnej identyfikacji i leczeniu powikłań związanych z drogami żółciowymi oraz leczeniu objawów związanych z nowotworem, w tym drenażu żółci, antybiotykach, znieczuleniu, sterydach, lekach przeciwwymiotnych, innym leczeniu paliatywnym w celu kontroli objawów, paliatywnej radioterapii i transfuzji produktów krwiopochodnych. Leczenie FOLFOX składało się z oksaliplatyny w dawce 85 mg/m<sup>2</sup>, kwasu folinowego w dawce 175 mg lub 350 mg oraz 5-Fluorouracylu w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup>, w postaci ciągłego wlewu trwającego 46 godzin co 2 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Mediana czasu obserwacji wyniosła 21,7 miesiąca (17,2–30,8 miesiąca). Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 6,2 miesiąca (95% CI: 5,4; 7,6 miesiąca) w grupie FOLFOX w porównaniu z 5,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 5,8 miesiąca) w grupie samej aktywnej kontroli objawów (skorygowany współczynnik ryzyka [HR] = 0,69, 95% CI: 0,50;0,97, p = 0,031). Całkowity wskaźnik przeżycia pacjentów po 6 i 12 miesiącach wynosił odpowiednio 50,6% oraz 35,5% w grupie leczonej schematem FOLFOX + ASC, w porównaniu z 25,9% oraz 11,4% w grupie leczonej ASC.

W grupie FOLFOX mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 4,0 miesiące (95% CI: 3,2; 5,0 miesiące), przy wskaźnikach 3, 6 i 12 miesięcy wynoszących 66,7%, 32,1% i 8,6%. Obiektywną odpowiedź zaobserwowano u czterech pacjentów (5%), a pełną odpowiedź u jednego. U dodatkowych 23 pacjentów (28%) choroba była stabilna, co dało wskaźnik kontroli choroby na poziomie 33%.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora.

**Tabela 19. Zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji i wybranego komparatora**

Wybrane wyniki skuteczności	Tibsovo	Placebo	FOLFOX
	Mediana czasu obserwacji: 3,6 miesiąca	Mediana czasu obserwacji: 3,6 miesiąca	Mediana czasu trwania badania 21,7 miesiąca
OS [miesiące] (95% CI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)	6,2 (5,4; 7,6)
PFS [miesiące] (95% CI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)	4,0 (3,2; 5,0)
CR, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,25%)

Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ ., niezależnie od ich przyczyny, zgłoszono u 69% pacjentów w grupie otrzymującej FOLFOX i u 52% w grupie otrzymującej wyłącznie aktywną kontrolę objawów. Zdarzenia stopnia  $\geq 3$  związane z chemioterapią w grupie FOLFOX wystąpiły u 28% (najczęściej: zmęczenie u 11%, neutropenia u 10%, zakażenie u 7%), zdarzenia stopnia 4. u 6% (neutropenia u 2 %, infekcja u 1%, gorączka neutropeniczna u 1% i zawał mięśnia sercowego u 1%) oraz zdarzenia stopnia 5. u 4% (po jednym zgonie z powodu zakażenia, ostrego uszkodzenia nerek i neutropenii z gorączką). Leczenie przerwano u 10 pacjentów (12%) w grupie FOLFOX z powodu nieakceptowalnej toksyczności.

<sup>19</sup> A. Lamarca et. Al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial; Lancet Oncol 2021; 22: 690–701

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.1.1 Założenia

##### Założenia dla ocenianej technologii

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (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.

- Do przeliczenia ceny z [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 15.01.2024 r. wynoszącego [redacted] (Tabela nr 010/A/NBP/2024 z dnia 15.01.2024 r.).

- Koszt terapii lekiem Tibsovo wyliczono dla oszacowanego horyzontu dożywotnego (wartość oczekiwana PFS), tj. 2,4 miesiąca.

- Ze względu na to, że wg EPAR Tibsovo najczęściej wykorzystywaną metodą badania genetycznego w kierunku mutacji IDH1 jest metoda NGS, postanowiono uwzględnić dodatkowy koszt tego badania. Metoda NGS nie jest objęta refundacją w ocenianym wskazaniu - zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Za cenę badania przyjęto wartość punktową produktu rozliczeniowego: Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003) w wysokości 2 434 pkt. Przyjmując, że 1 pkt wynosi ok. 1 PLN, cena za badanie genetyczne wyniesie 2 434 PLN. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tibsovo mutacja IDH1 występuje u ok. 13% chorych na raka dróg żółciowych, co równa się ilości pozytywnych wyników testów na obecność mutacji. Jednakże we wpływie na budżet, należy również uwzględnić ilość wykonanych testów z wynikiem negatywnym. Zgodnie z obliczeniami dodatkowe obciążenie finansowe dla płatnika publicznego wynosić będzie ok. 20 000 zł jako koszt jednego pozytywnego wyniku badania genetycznego.

#### 7.1.2 Dane wejściowe

Tabela 20. Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [redacted] [PLN]	[redacted]	Tabela nr 010/A/NBP/2024 z dnia 15.01.2024 r.
Dawka zalecana iwosydenibu na podanie [mg]	500	ChPL Tibsovo
Cena iwosydenibu za mg [PLN]	[redacted]	[redacted]
Cena iwosydenibu 500 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]
Jednostkowa cena badania genetycznego [PLN]	2 434	Zarządzenie 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ
Dodatkowe obciążenie płatnika publicznego za koszt pozytywnego wyniku badania genetycznego [PLN]	20 000	Obliczenia własne AOTMiT

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### 7.1.3 Wyniki

**Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji**

	Dawka dobową [mg]	Dawka roczna [mg]	Dawka dobowy koszt [PLN]	Dawka roczny koszt [PLN]	Koszt roczny z uwzględnieniem kosztów badania genetycznego [PLN]
Dawka zalecana	500	182 500			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej przedstawiono także koszt leczenia ocenianą technologią w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS, z uwzględnieniem kosztów badania genetycznego.

**Tabela 22. Oszacowanie kosztów terapii interwencji w oczekiwanym czasie PFS [2,4 miesiąca]**

Wariant	Koszt dawki dobowej [PLN]	Koszt w czasie oczekiwanym PFS [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,2 roku		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

#### Komentarz Analityków:

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tibsovo oraz według odnalezionych wytycznych wyłoniono komparator w warunkach polskich. Za terapię opcjonalną przyjęto terapię FOLFOX, która jest obecnie stosowaną i refundowaną metodą leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych. W jej skład wchodzi 3 substancje czynne: fluorouracyl, oksaliplatyna oraz kwas folinowy. Koszty dla ww. komparatora oszacowano w celu zestawienia z kosztami ocenianej interwencji.

#### Założenia dla komparatora

- Dawkowanie określono na podstawie publikacji Lamarca 2021<sup>20</sup>: oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup>, kwas folinowy 175 mg oraz fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> przyjmowane w 1. Dniu 1 cyklu. Maksymalna liczba cykli dla jednego pacjenta wynosi 12.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ( $\approx 1,82$  dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Oszacowanie kosztów schematu FOLFOX wykonano zgodnie z cenami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r.<sup>21</sup> dla oksaliplatyny, kwasu folinowego oraz fluorouracylu. Wariant ten należy traktować jako maksymalny dla podanej ceny.

#### Dane wejściowe dla komparatora:

**Tabela 23. Dane wejściowe – komparator wyłoniony dla warunków polskich**

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka oksaliplatyny zalecana na podanie [mg]	154,7	A. Lamarca 2021 Obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2023 r.
Dawka kwasu folinowego zalecana na podanie [mg]	175	
Dawka fluorouracylu zalecana na podanie [mg]	728	
Liczba cykli	12	
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	
Cena za 1 mg – oksaliplatyna [PLN]	0,65	
Cena za 1 mg – kwas folinowy [PLN]	0,34	
Cena za 1 mg – fluorouracyl [PLN]	0,013	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

<sup>20</sup> A. Lamarca et. Al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial; Lancet Oncol 2021; 22: 690–701

<sup>21</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024].

Wyniki:

**Tabela 24. Oszacowanie kosztów komparatora wyłonionego dla warunków polskich**

	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba cykli w roku	Dawka roczna [mg]	Koszt dawki rocznej [PLN]
Dawka zalecana oksaliplatyny	154,7	12	1 856,4	1 211,49
Dawka zalecana kwasu foliowego	175	12	2 100	718,83
Dawka zalecana fluorouracylu	728	12	8 736	115,14
Terapia FOLFOX	-	12	-	<b>2 045,46</b>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 25. Oszacowane porównanie kosztów interwencji i komparatora w horyzoncie dożywnym**

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Tibsovo)		2 045,46	
Średni		2 045,46	
Maksymalny (+20% ceny Tibsovo)		2 045,46	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Terapia FOLFOX składa się z 3 substancji czynnych. Według informacji zawartych w EPAR oraz w wytycznych klinicznych jest obecnie zalecaną oraz jedną z dwóch refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce. Koszt 12 cykli terapii FOLFOX, według obliczeń Analityków Agencji wyniósł ok. 2 000 zł, podczas gdy koszt terapii iwosydenibem w horyzoncie dożywnym, z uwzględnieniem kosztów badania genetycznego oszacowany został na ok. [redacted]

## 7.2 Model farmakoekonomiczny

W analizie OS rzeczywiste wyniki HR, z pominięciem zabiegów statystycznych, takich jak metoda RPSFT nie osiągnęły istotności statystycznej, a przedziały ufności dla mediany OS między interwencją, a komparatorem nachodziły na siebie. Dodatkowo po zastosowaniu metody korygującej wpływ cross-over przedziały ufności niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tibsovo sama metoda RPSFT nie uwzględniała późniejszych terapii przeciwnowotworowych, które zostałyby rozpoczęte w grupie placebo w przypadku braku leczenia krzyżowego, cross-over. Ponadto nie można wykluczyć pewnego stopnia stronniczości w trakcie przeprowadzania korekcji wpływu leczenia krzyżowego. W ocenie bezpieczeństwa w ramieniu interwencji odnotowano więcej poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, dodatkowo nie odnaleziono dowodów na polepszenie jakości życia. W analizie PFS rzeczywiste różnice wyniki osiągnęły istotność statystyczną, jednak przedziały ufności obu ramion leczenia niemalże nachodzą na siebie. W związku z powyższymi odstępiono od wykonania modelowania.

## 7.3 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej iwosydenibu we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.07.2023 roku, a zaktualizowano 16.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7. W wyniku wyszukiwania z użyciem medycznej bazy informacji odnaleziono 6 publikacji, jednak żadna z nich nie dotyczyła ocenianego wskazania.

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;

- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA oraz wyszukiwania wolnotekstowego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych.

## 7.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ivosidenibu we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.07.2023 r., a zaktualizowano w dniu 16.01.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „ivosidenib” oraz „Tibsovo”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tibsovo**

Organizacja, rok	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania</b> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11113">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11113</a>	Leczenie zaawansowanego raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 po co najmniej 1 terapii [ID6164].	W trakcie	Spodziewana publikacja wyników: 31.01.2024 r.
<b>All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG, 2022 Walia</b> <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivosidenib-tibsovo/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivosidenib-tibsovo/</a>	Leczenie raka dróg żółciowych u pacjentów z mutacją dehydrogenazy izocytrynianowej 1 (IDH1), u których nastąpiła progresja choroby po jednej lub dwóch terapiach ogólnoustrojowych.	Odstąpiono od oceny	Walijscy ministrowie wydali zalecenia dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie oceny technologii. Kiedy ocena technologii NICE zaleca stosowanie leku lub terapii, lub innej technologii, NHS w Walii musi z reguły zapewnić środki finansowe i zasoby w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę.

Organizacja, rok	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<b>National Centre for Pharmacoeconomic, NCPE, 2022, Irlandia</b> <a href="https://www.ncpe.ie/ivosidenib-tibsovo-monotherapy-hta-id-23016/">https://www.ncpe.ie/ivosidenib-tibsovo-monotherapy-hta-id-23016/</a>	W leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R 132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią terapii ogólnoustrojowej.	W trakcie oceny	<b>Treść szybkiego przeglądu:</b> Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej iwosidenibu w porównaniu z obecnym standardem opieki.
<b>IQWiG, 2023, Niemcy</b> <a href="https://www.iqwig.de/projekte/g23-15.html">https://www.iqwig.de/projekte/g23-15.html</a>	W leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1-R132-którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową.	W trakcie oceny	Zgodnie z § 35a ust. 1 zd. 11 SGB V dodatkowe korzyści medyczne sierocych produktów leczniczych uznaje się za udowodnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W związku z tym IQWiG w imieniu G-BA ocenia jedynie informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej.  Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę zgłaszania uwag. Dalsze informacje i decyzję można znaleźć na stronie internetowej G-BA.
<b>Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja</b> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/avis_ansm_ap_ivo_sidenib_chc_idh1_r132_mute.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/avis_ansm_ap_ivo_sidenib_chc_idh1_r132_mute.pdf</a> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/ivosidenib_decision_et_avisct_ap112.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/ivosidenib_decision_et_avisct_ap112.pdf</a>	w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym zaawansowanym rakiem dróg żółciowych z mutacją R132 dehydrogenazy izocytrynianowej 1 (IDH1), w skali ECOG ECOG 0 lub 1, z progresją po 2 liniach leczenia zaawansowanego raka nieresekcyjnego i/lub zgodnie z zaleceniami wielodyscyplinarnego spotkania konsultacyjnego (RCP)	Pozytywna	<b>Decyzja Komisji Przejrzystości (TK):</b> - Wskazanie wybrane przez ANSM stanowi poważną, rzadką i wyniszczającą chorobę, ponieważ rozpoznanie raka dróg żółciowych jest często opóźnione z powodu objawów klinicznych występujących w zaawansowanym stadium choroby, a rokowanie jest złe. - Nie ma odpowiedniego leczenia dla tego wskazania, ponieważ nie ma zalecanych metod leczenia poza terapią drugiego rzutu. Leczenie nie może być odroczone, ponieważ choroba jest ciężka, rzadka i wyniszczająca. - Lek ten jest uważany za innowacyjny. Jest to nowa metoda leczenia choroby oferująca istotną zmianę dla pacjentów pod względem skuteczności, która wykazała wyższość pod względem przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z placebo w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z progresją po 2 liniach leczenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

### Podsumowanie

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Francja) oraz 3 informacje o rekomendacji w trakcie oceny (Wielka Brytania, Niemcy i Irlandia). Dodatkowo 1 organizacja (Walia) odstąpiła od oceny. Pozytywna decyzja dotycząca refundacji produktu leczniczego Tibsovo została podjęta z uwagi na brak odpowiedniego leczenia ukierunkowanego na mutację IDH1 oraz z względu na to, że wRDŻ i zRDŻ są chorobami rzadkimi i wyniszczającymi.



---

## 7.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Tibsovo.

Oszacowano roczny koszt leczenia ocenianą technologią oraz komparatorem:

- [redacted] dla leku Tibsovo wraz z badaniem genetycznym
- ok. 2 000 PLN dla terapii FOLFOX

Inkrementalny koszt w horyzoncie rocznym w zaokrągleniu jest zbliżony do kosztu rocznego interwencji.

Ponadto oszacowano koszty w horyzoncie dożywotnim (w oczekiwanym PFS wynoszącym 2,4 miesiąca). Oszacowany koszt terapii lekiem Tibsovo w oczekiwanym czasie PFS (2,4 miesiąca) wyniósł ok. [redacted], z uwzględnieniem kosztu badania genetycznego. Dodatkowo oszacowany koszt terapii FOLFOX w horyzoncie dożywotnim wyniósł tyle samo co jej koszt roczny, ze względu na to, że terapię FOLFOX stosuje się przez maksymalnie 12 cykli, w odstępach 2-tygodniowych, czyli przez ok. 6 miesięcy. Inkrementalny koszt w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. [redacted].

W związku z wątpliwą wiarygodnością metody korekcji wpływu leczenia krzyżowego RPSFT w analizie OS oraz niemalże nachodzące się na siebie przedziały ufności w obu ramionach leczenia, odstąpiono od wykonania modelowania.

Obecnie inne agencje HTA nie przeprowadziły analiz farmakoekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Francja) oraz 3 informacje o rekomendacji w trakcie oceny (Wielka Brytania, Niemcy i Irlandia). Dodatkowo 1 organizacja (Walia) odstąpiła od oceny. Pozytywna decyzja dotycząca refundacji produktu leczniczego Tibsovo została podjęta z uwagi na brak odpowiedniego leczenia ukierunkowanego na mutację IDH1 oraz z względu na to, że wRDŻ i zRDŻ są chorobami rzadkimi i wyniszczającymi.

---

## 8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- W analizie OS rzeczywiste wyniki HR, z pominięciem zabiegów statystycznych, takich jak metoda RPSFT nie osiągnęły istotności statystycznej, a przedziały ufności dla mediany OS między interwencją, a komparatorem nachodziły na siebie. Dodatkowo po zastosowaniu metody korygującej wpływ *cross-over* przedziały ufności dla mediany OS niemalże nachodzą na siebie między ramionami leczenia;
- Komparator nie odpowiada aktualnej najlepszej opcji alternatywnej w warunkach polskich;
- Duża liczba pacjentów została oceniona;
- Ograniczona wiarygodność metody RPSFT;
- Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo;
- Żaden z pacjentów nie uzyskał potwierdzonej odpowiedzi (OR) po przejściu z ramienia placebo do ramienia iwosydenibu w ocenie Badacza;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Składowe punktu końcowego ORR – CR oraz PR nie zostały wyjaśnione;
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- Brak danych dotyczących mediany czasu obserwacji.

### 8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie nie było prowadzone w Polsce.

### 8.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

### 8.4 Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- W związku z wątpliwą wiarygodnością metody korekcji wpływu leczenia krzyżowego RPSFT w analizie OS oraz niemalże nachodzące się na siebie przedziały ufności w obu ramionach leczenia oraz przypuszczalnie szkodliwy wpływ na jakość życia, odstąpiono od wykonania modelowania

### 8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

### 8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

---

## 9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1 Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.

### 9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Całkowite przeżycie (ang. *Overall Survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu.
- Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-related quality of life*, HRQoL) – oceniany na podstawie zatwierdzonych kwestionariuszy (EORTC QLQ – C30, EORTC QLQBIL21, PGI – C oraz PGI – S).
- Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź na leczenie była składową ORR.
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS); pierwszorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany przez niezależną komisję do spraw przeglądu (ang. *Independent Review Committee*, IRC) jako czas od daty randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby (według kryteriów RECIST v1.1), lub data zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *Objective response rate*, ORR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako potwierdzona odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedź częściowa ang. *partial response*, PR) na leczenie, na podstawie RECIST 1.1.
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR); drugorzędowy punkt końcowy – jest definiowany przez IRC jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi do momentu pierwszego udokumentowanego potwierdzenia postępującej choroby lub zgonu.
- Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR); drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 według oceny badacza i ICR.

### 9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Przyjęcie dawki 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) raz dziennie prowadzi do:

- wydłużenia przeżycia: mediana OS [miesiące]: 10;
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 2.

## 10 PIŚMIENICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

- Baio 2020** G. Baio(2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, \*95\*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)
- Churi 2014** Churi CR. et al., Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications, *PLoS One*, 2014, 9(12):e115383.
- Jackson 2016** Ch. Jackson (2016). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *Journal of Statistical Software*, 70(8), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08
- Lamarca 2021** A. Lamarca et. Al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial; *Lancet Oncol* 2021; 22: 690–701
- Liu 2020** N. Liu and J. Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2022** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ivosidenib-tibsovo/> [dostęp 20.07.2023]
- ESMO 2022** <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3> [dostęp: 12.07.2023]
- HAS 2022** [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/ivosidenib\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap112.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/ivosidenib_decision_et_avisct_ap112.pdf) [dostęp 20.07.2023]
- NCCN 2023** [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/btc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf) [dostęp 12.07.2023]
- NCPE 2022** <https://www.ncpe.ie/ivosidenib-tibsovo-monoherapy-hta-id-23016/> [dostęp 20.07.2023]
- NICE 2022** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11113> [dostęp 20.07.2023]
- PTOK 2015** Zalecenia PTOK 2015, tom 1, Nowotwory układu pokarmowego [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 12.07.2023]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Tibsovo** ChPL Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 07.08.2023]
- EPAR Tibsovo** EPAR Tibsovo: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 07.08.2023].
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> [dostęp: 10.07.2023].
- FDA (FAERS)** FDA Adverse Event Reporting System <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [dostęp: 10.07.2023]
- Interna Szczeklika** Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7.> [dostęp:20.07.2023].
- NCT02073994** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073994?cond=Cholangiocarcinoma&viewType=Table&intr=Ivosidenib&rank=5&tab=table>
- NCT02989857** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=Cholangiocarcinoma&viewType=Table&intr=Ivosidenib&rank=2&tab=table>
- NCT04088188** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088188?cond=Cholangiocarcinoma&viewType=Table&intr=Ivosidenib&rank=3&tab=table>
- NCT05876754** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754?cond=Cholangiocarcinoma&viewType=Table&intr=Ivosidenib&rank=1&tab=table>
- NCT05921760** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921760?cond=Cholangiocarcinoma&viewType=Table&intr=Ivosidenib&rank=4&tab=table>
- NCT06081829** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081829?intr=Ivosidenib&cond=Cholangiocarcinoma&rank=1>
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 16.01.2024]
- Opinia nr 108/2020** Opinia nr 108/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL\\_nr\\_108\\_2020\\_Opdivo\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_108_2020_Opdivo_BIP.pdf)
- ORP nr 10/2022** ORP nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/006/ORP/U\\_4\\_22\\_24012022\\_o\\_10\\_oxaliplatinum\\_off%20label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf)
- ORP nr 164/2021** ORP nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/164/ORP/U\\_50\\_296\\_08112021\\_o\\_164\\_oxaliplatinum\\_off\\_label\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/164/ORP/U_50_296_08112021_o_164_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf)
- ORP nr 218/2020** ORP nr 218/2020 z dnia 7 września 2020 roku, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/193/ORP/U\\_36\\_283\\_07092020\\_o\\_218\\_Opdivo\\_nivolu\\_mab\\_RDTL\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/ORP/U_36_283_07092020_o_218_Opdivo_nivolu_mab_RDTL_zacz.pdf)
- ORP nr 220/2014** Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/177/ORP/U\\_26\\_449\\_140721\\_opinia\\_220\\_gemcytabina\\_off\\_label\\_art\\_40.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/177/ORP/U_26_449_140721_opinia_220_gemcytabina_off_label_art_40.pdf)
- ORP nr 25/2022** ORP nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf)

---

<b>ORP nr 28/2020</b>	ORP nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 r., <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_lab_el_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_lab_el_zacz.pdf</a>
<b>ORP nr 28/2020</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_lab_el_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/023/ORP/U_6_46_200210_o_28_oksaliplatyna_off_lab_el_zacz.pdf</a>
<b>ORP nr 373/2017</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 r <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/187/ORP/U_45_507_opinia_373_kapecytabina_off-label.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/187/ORP/U_45_507_opinia_373_kapecytabina_off-label.pdf</a>
<b>ORPHA</b>	Orphanet, <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&amp;Expert=70567">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&amp;Expert=70567</a> [dostęp: 20.07.2023].
<b>Vigi Access</b>	Baza danych dot. Działań niepożądanych leków – WHO <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> [dostęp: 10.07.2023].
<b>Załącznik do obwieszczenia MZ</b>	Załącznik nr 7 do Zarządzenia 1/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [dostęp 11.07.2023]

---

## 11 ZAŁĄCZNIKI

### 11.1 EPAR Tibsovo – wybrane fragmenty

#### **Disease or conditio**

The applicant was initially seeking a marketing authorisation for the following indication: “Tibsovo monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation who were previously treated by at least one prior line of systemic therapy.” The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily.

#### **Epidemiology**

Cholangiocarcinomas are rare cancers that arise from intrahepatic or extrahepatic biliary epithelium. In the European Union (EU), the incidence varies across countries from 0.5/100,000 (in Spain) to 3.36/100,000 (in Italy) (Banales et al, 2016). Incidence and mortality are increasing, indicating a medical need. Incidence and mortality are highest in South East Asia. The mean prevalence for biliary tract cancer is considered to be approximately 1.3/10,000 in the EU (EMA, 2018a); based on a population of 512,600,000 in 28 member states (EUROSTAT, 2018), this approximates to 66,638 persons affected in the EU.

IDH1 mutations occur globally in approximately 16%, up to 29% in some reports, of intrahepatic cholangiocarcinomas and approximately 0-7% of extrahepatic cholangiocarcinomas. Using a maximum incidence of 14% (13% for intrahepatic + 1% for extrahepatic) for IDH1 mutations in cholangiocarcinoma indicates an overall prevalence of 0.182 in 10,000 people. The 5-year survival rates associated with intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma are 9% and 10%, respectively, and only 2% for patients with distant metastases (ACS 2021).

#### **Biologic features**

IDH1 mutations continue to be identified in a variety of solid tumor subtypes, including glioma, chondrosarcoma, and intrahepatic cholangiocarcinoma. Mutations in IDH1 have been found in approximately 70% of Grade 2 to 3 gliomas (Yan et al, 2009), 50% of chondrosarcomas (Amary et al, 2011), and approximately 13% of intrahepatic cholangiocarcinomas (Boscoe et al, 2019).

#### **Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis**

The classification of cholangiocarcinomas is divided anatomically as extrahepatic, intrahepatic, and perihilar (Saha et al, 2016; Van Dyke et al, 2019). The disease is often advanced and incurable at the time of diagnosis. Common presentation includes symptoms related to biliary tract obstruction including jaundice, abdominal pain, weight loss, fever, fatigue, and abnormal liver function tests. The prognosis for cholangiocarcinoma is generally poor owing to the aggressive nature of the disease, and the late stage at which the disease is typically diagnosed. The prognosis for patients with cholangiocarcinoma is poor; regardless of stage at diagnosis, the 5-year survival rates associated with both intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma are 9% to 10% and only 2% in patients with distant metastases (ACS 2021). Median overall survival for unresectable disease with active palliative treatment is 10.6 months (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167909/>).

IDH1/2 mutations are found in 10% to 23% of intrahepatic cholangiocarcinomas. The prognostic effect of this mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma is uncertain, but the IDH1 mutation, which accounts for 0.8% (95% CI, 0.4%–1.5%) of patients with extrahepatic cholangiocarcinoma, is associated with poor prognosis in these patients (Goyal et al, 2015).

#### **Management**

Cholangiocarcinoma is a lethal disease for which there is significant unmet need. The first-line, standard-of-care treatment for patients with cholangiocarcinoma, including patients with IDH1 mutation-positive cholangiocarcinoma, in the locally advanced or metastatic setting is gemcitabine and platinum based chemotherapy (ESMO 2016). Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin has shown a PFS HR of 0.63, mPFS 8.0 vs. 5.0 months,  $P < 0.001$ , and OS HR: 0.64, mOS 11.7 vs 8.1 months,  $P < 0.001$ , compared with gemcitabine alone, making this combination the preferred standard option in the first-line setting for patients with locally advanced nonresectable disease (Valle et al., 2010).

The prognosis for previously treated cholangiocarcinoma patients, is poor, and treatment options depend on several factors, including site of recurrence, prior treatment regimens, and individual patient status (Khan et al, 2002). For patients with good PS and lack of potentially actionable molecular targets, 5-FU regimens, including mFOLFOX regimen, are typically considered after progression on a gemcitabine-containing regimen. mFOLFOX afforded an incremental advantage over active symptom control (ASC), with an ORR of 5% and mOS of 6.2 months compared with 5.3 months in the ASC arm (HR 0.69,  $p = 0.031$ ). Median PFS with second line mFOLFOX

in this study was 4 months. However, there is some hesitation to use this regimen in patients progressing after a treatment regimen already containing a platinum in first line (gemcitabine+cisplatin), which makes this a suitable treatment option but cannot be considered the standard of care in clinical practice (Lamarca et al, 2021).

There are no targeted therapies authorized by the EMA for the treatment of any solid tumor bearing an IDH1 mutation, including in cholangiocarcinoma. Approved targeted treatments for cholangiocarcinoma are limited to pemigatinib (approved in the EU in March 2021) for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy. While FGFR2 alterations occur in roughly 10% to 15% of cholangiocarcinoma, they rarely co-occur with IDH1 mutations (co-occurrence in approximately 2% to 5%) (Battaglin et al, 2020; Jain et al, 2018; Valle et al, 2017; Saborowski et al, 2020).00

## 11.2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 27. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2015, Polska</b>  <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf</a></p>	<p><b>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii.</b>  <u>Zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych</u>            Kryteria nieresekcyjności obejmują przede wszystkim: naciekanie głównych pni naczyniowych (żyły wrotnej i jej rozgałęzień, tętnicy wątrobowej), naciek drugorzędowych przewodów żółciowych, przerzuty do wątroby lub otrzewnej.</p> <p><u>Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych</u>            Po niedoszczętnych resekcjach należy rozważyć paliatywną CTH FU lub GCB. Znaczna częstość nawrotów miejscowych uzasadnia zastosowanie pooperacyjnej RCTH, ale dowody wskazujące na jej skuteczność pochodzą wyłącznie z retrospektywnych badań bez randomizacji.            Przeszczepienie wątroby jest metodą eksperymentalną i nie prowadzi do wyleczenia. Jeśli zajęcie wątroby jest masywne lub dochodzi do szerzenia się nowotworu poza ten narząd, chorzy leczeni są paliatywnie. Metody ablacyjne są stosowane podobnie jak u chorych na HCC, natomiast zasady prowadzenia paliatywnej CTH u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W badaniu III fazy po zastosowaniu GCB i cisplatyny, w porównaniu z monoterapią GCB, w podgrupie 80 chorych na CC zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wynosiło 43% i było istotne statystycznie (patrz podrozdział na temat raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych). U chorych w dobrym stanie sprawności, ale z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatiną niekiedy podejmuje się próby stosowania CHT oksaliplatiną z GCB albo monoterapii GCB lub FU, jednak nie udowodniono wartości takiego postępowania.</p> <p><b>Brak szczegółowych zaleceń co do drugiej linii leczenia ogólnoustrojowego.</b>  <b>Brak zaleceń co do postępowania w szczegółowym wskazaniu do stosowania ocenianej technologii lekowej.</b>  <i>Siła zaleceń/ poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
<p><b>ESMO, 2022, Europa</b>  <a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904699-3">https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904699-3</a></p>	<p><b>Wytyczne uwzględniają ocenianą technologię i dotyczą nowotworów dróg żółciowych</b>  <u>Management of advanced and metastatic disease</u>  <i>Recommendation</i>  <u>Second- and later-line treatment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX is the SoC in the second-line setting after cisplatinemegcitabine [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 1; no specific licensed indication in BTC].</li> <li>• Ivosidenib is recommended for the treatment of patients with CCA and IDH1 mutations who have progressed after ≥1 prior line of systemic therapy [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 2; ESCAT score: I-A; FDA approved, not EMA approved].</li> <li>• During systemic and locoregional therapy for advanced disease, follow-up should be conducted at a frequency of 8-12 weeks. In addition to imaging with CT or MRI, CA 19-9 or CEA levels may be used to monitor the course of the disease if one or both are known to be secreted [IV, A].</li> </ul> <p><u>Supportive care</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients with biliary obstruction, biliary drainage and subsequent treatment should be carried out; when endoscopic access is not possible, percutaneous transhepatic drainage is recommended [IV, A]. In patients with a life expectancy of &gt;3 months, a metal stent is preferred [IV, B].</li> <li>• Sepsis secondary to biliary obstruction is common and should be treated promptly [IV, A].</li> <li>• Patients should be advised of the likely duration of stent patency and of symptoms and signs which are indicative of biliary obstruction or infection [V, A].</li> </ul> <p><i>Levels of evidence:</i>  <i>I – evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity;</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II – small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity;</i></p> <p><i>III – prospective cohort studies;</i></p> <p><i>IV – retrospective cohort studies or case-control studies;</i></p> <p><i>V – studies without control group, case reports, expert opinions.</i></p> <p><i>Grades of recommendation:</i></p> <p><i>A – strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended;</i></p> <p><i>B – strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended;</i></p> <p><i>C – insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional;</i></p> <p><i>D – moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended;</i></p> <p><i>E – strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.</i></p>
<p><b>NCCN, 2023, USA</b></p> <p><a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf</a></p>	<p><b>Wytyczne uwzględniają ocenianą technologię i dotyczą nowotworów dróg żółciowych</b></p> <p><u>Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma</u></p> <p><i>Complete resection is the only potentially curative treatment for patients with resectable disease, although most patients are not candidates for surgery due to the presence of advanced disease at diagnosis. The optimal surgical margin associated with improved survival and reduced risk of recurrence in patients undergoing surgery remains uncertain, with some reports documenting R0 resection as a significant predictor of survival and recurrence, while others suggest that margin status is not a significant predictor of outcome.</i></p> <p><i>Primary treatment options for patients with unresectable or metastatic disease include:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) systemic therapy;</li> <li>2) clinical trial; or</li> <li>3) consideration of locoregional therapy (RT or arterially directed therapies); or</li> <li>4) best supportive care. In addition, RT with concurrent fluoropyrimidine is included as an option for patients with unresectable disease. Systemic therapy or enrollment in a clinical trial are preferred options for patients with metastatic intrahepatic CCA.</li> </ol> <p><u>Management of Extrahepatic Cholangiocarcinoma</u></p> <p><i>Complete resection with negative margins is the only potentially curative treatment for patients with resectable disease. The reported 5-year survival rates following complete resection are in the range of 20% to 42% and 16% to 52%, respectively, for patients with hilar and distal CCAs.</i></p> <p><i>In patients with hilar CCA, extended hepatic resection (to encompass the biliary confluence) with caudate lobectomy is recommended, since hilar tumors, by definition, abut or invade the central portion of the liver.</i></p> <p><u>Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab + ipilimumab was added as a category 2B recommendation for TMB-H tumors.</li> <li>• Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nivolumab + ipilimumab was added as a category 2A recommendation for TMB-H tumors.</li> <li>○ For CCA with IDH1 mutations <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ivosidenib changed from a category 2A to a category 1 recommendation.</b></li> </ul> </li> <li>○ For CCA with FGFR2 fusions or rearrangements <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infigratinib was removed.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Footnote j added: For patients with disease refractory to standard therapies or who have no standard treatment options available</li> </ul> <p><i>NCCN Categories of Evidence and Consensus:</i></p> <p><i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</i></p> <p><i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.3 Opinie ekspertów klinicznych /organizacji pacjenckich

### 1. Opinia prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej



Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

### 1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Zródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii	Okolo 120 chorych – liczba analogiczna do wskazanej w sąsiedniej kolumnie, ponieważ czas przeżycia chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego raka dróg żółciowych nie przekracza 8-10 miesięcy	Okolo 120 chorych – zaawansowany miejscowo lub uogólniony rak dróg żółciowych z mutacją w genie <i>IDH1</i>	Okolo 70%	Oszacowanie własne na podstawie zachorowalności na nowotwory dróg żółciowych i częstości występowania zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego oraz częstości występowania mutacji w genie <i>IDH1</i>

### 2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologicznie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii	Chemioterapia – gemcytabina + cisplatyna lub gemcytabina w monoterapii	50%	20%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Leczenie objawowe	50%	50%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Tibsovo, s. 83-101. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do

---

Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes*), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

### Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Badanie kliniczne z oceną iwosydenibu powinno obejmować chorych z rozpoznaniem raka dróg żółciowych w stadium zaawansowanym z mutacją genu *IDH1*, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego z powodu wymienionej sytuacji klinicznej. Warunkiem uczestniczenia w badaniu powinny być prawidłowa wydolność szpiku, nerek i wątroby oraz czynnymi zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego i zakażeniami wirusami zapalenia wątroby.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Nie.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Wiek powyżej 75. roku życia i stopień sprawności 1 lub 2 według klasyfikacji ECOG może być związany z mniejszą skutecznością leczenia iwosydenibem.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Wiek < 75 lat, stan sprawności 0, prawidłowe wartości wskaźników czynności narządowej.

### Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Wcześniejsze przeciwnowotworowe leczenie systemowe i radioterapia mogą mieć niekorzystny wpływ (zmniejszenie skuteczności i/lub zwiększenie toksyczności).

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Tak – leki innowacyjne (ukierunkowane według celów molekularnych) powinny być stosowane przez doświadczony personel.

- 
3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Nie.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Przerwanie leczenia może być spowodowane nieskuteczności lub nietolerancją. Ocenę obu wymienionych wskaźników należy przeprowadzić po 2 miesiącach stosowania iwosydenibu.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji. Leczenie powinno średnio trwać 3 miesiące.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Iwosydenib zastąpi chemioterapię u większości chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego raka dróg żółciowych z mutacją *IDH1*, którzy stanowią około 15% ogólnej populacji osób z rozpoznaniem raka dróg żółciowych.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Nie potrafię zidentyfikować.

#### **Komparatory (alternatywne opcje leczenia)**

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Nie.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Stosowanie leczenia objawowego lub chemioterapii są niezadowolające (mediana czasu przeżycia [poniżej 2 miesięcy]).

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Nieskuteczność.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Wcześniejsza radioterapia lub/i systemowe leczenie przeciwnowotworowe mogą zmniejszyć wartość iwosydenibu.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie.

#### Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Nie.

#### Pozostałe pytania

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo- jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Nie potrafię zidentyfikować potrzeby przeprowadzenia kolejnego badania wobec znanych wyników badania III fazy ClarIDHy (Abou-Alfa i wsp. Lancet Oncol 2020; 23: 796-807).

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Badania powinny obejmować ocenę morfologii krwi, wskaźników czynności nerek i wątroby oraz układu krzepnięcia.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Nie mam uwag.

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Utrudnienie może być związane z brakiem możliwości przeprowadzenia badania genetycznego w celu identyfikacji mutacji genu *IDH1*.

5. Inne uwagi.

#### 2. Stanowisko dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

##### 1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi

1	Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii	Ok 160	Ok. 150	Ok 50%	KRN Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120
---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	---------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskaźnik	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii	DDP+GEM Lub mono GEM	40%	20%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL NCCN version 3 .2023 Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120
	5FU/Leucovorin	20%	10%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL NCCN version 3 .2023 Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120
	GEMOX	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL NCCN version 3 .2023 Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120
	KAPECYTABIN	20%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL NCCN version 3 .2023 Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
						<i>Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL NCCN version 3 .2023 Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120</i>
	<i>Tibsovo</i>	0%	50%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakoskiego CHPL NCCN version 3 .2023 Lancet Oncol2020 Jun:21(6):796-807 BK AG-120</i>

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Tibsovo, s. 83-101. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

### Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, po 1-2 najwyżej 3 liniach leczenia zawierających cisplatynę, gemcytabinę lub 5 Fluoropirymidynę, w stanie wydolności klinicznej wg WHO 0-1, z wydolnością narządową, bez przetrwałych toksyczności po pierwotnym leczeniu systemowym (zgodnie z profilem badania rejestracyjnego AG120-C-005). Poszerzenie wskazań rekrutacyjnych o chorych po 3 liniach leczenia, ma ocenić efektywność tej terapii jej wpływu na dalszy PFS, zwłaszcza, że dotyczy to 20% chorych w rakach dróg żółciowych u których stwierdza się obecność mutacji IDH1 R132.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Po 3 liniach leczenia można spodziewać się mniejszej skuteczności, istotny będzie wpływ na PFS. Istotne więc będzie przestrzeganie w rekrutacji dobrej wydolności pacjenta, bez przekraczania WHO max 1.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Wcześniej nie badano w tej grupie nowotworów mutacji w enzymie IDH1 R132, który przekształca alfa-ketoglutaran w 2-hydroksyglutaran, a ten blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu w nowotworach, a więc tym samym pobudza nowotwór do wzrostu. Poprzez blokowanie tego enzymu, zmniejsza się zdolność do nowotworzenia w nowotworze. Systematycznie poszerzana wiedzę dotyczącą badania mechanizmów, mutacji itp. w poszczególnych procesach nowotworowych coraz więcej mamy możliwości dobierania leków celowanych na określone mechanizmy co stwarza możliwości bardziej precyzyjnej terapii w wyselekcjonowanej grupie chorych. Stworzenie preparatów w postaci inhibitorów zmutowanego enzymu IDH1 powoduje blokowanie zdolności nowotworzenia nowotworu. W/w terapia jest wówczas bardziej racjonalna niż stosowanie nieselektywnych terapii opartych o cytostatyki.

- 
4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

W każdej sytuacji planowania pacjenta do jakiegokolwiek terapii systemowej jest stworzenie bezpieczeństwa tej terapii, a więc indywidualne określenie p-wskazań do danego leczenia u konkretnego pacjenta. Wiek nie ma tutaj podstawowego znaczenia, podstawa jest natomiast rzetelne określenie wydolności pacjenta zgodnie z kryteriami WHO. Ocena wydolności narządowych. Na efekt stosowanego leczenia ma niewątpliwie stan zaawansowania choroby, a więc ilość miejsc objętych przerzutami, choroby współistniejące mogą również szybciej ujawnić nietolerancję leczenia, a to z kolei obniży jego efektywność..

Szybsze zastosowanie terapii ukierunkowanych zawsze ma szansę na lepszą efektywność.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?  
Przede wszystkim ocena wydolności pacjenta wg WHO, zastosowanie przynajmniej jednej linii terapii opartej o DDP, GEM lub 5Fluoropirymidynę. Podstawa to potwierdzenie mutacji IDH1, oraz mierzalność zmian potwierdzających możliwość oceny wg RECIST.

### **Interwencja**

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Każdego rodzaju terapia onkologiczna oparta o leki z określonym niezależnym profilem toksyczności może być stosowana tylko pod nadzorem wykwalifikowanego personelu, który ma obowiązek poznać mechanizmy działania i toksyczności nowych wprowadzanych preparatów. Niezależnie poznać mechanizmy kontroli tych toksyczności., Wprowadzanie nowych preparatów ma na celu poprawić sytuację chorobową pacjenta, a nie narazić go na niebezpieczeństwo związane z nieprecyzyjnym nadzorem toksyczności., Dokładny profil toksyczności jest zawarty w CHPL Stosowanie niezależnie leków związane z współistnieniem schorzeń towarzyszących musi zostać jednoznacznie zweryfikowane z toksycznościami Ivosidenibu – np. wpływ na wydłużenie odstępu QT-, a więc monitorowanie EKG - wszystkie te informacje zawarto w CHPL.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Vide pkt 1

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Stosowanie preparatów onkologicznych w formie doustnej, zawsze jest opcją korzystniejszą dla pacjenta, co się wiąże nie tylko z ograniczeniem jego pobytu w warunkach szpitalnych, ale również zmniejsza stres wynikający z podań dożylnych czy też domięśniowych preparatów., Natomiast wybór terapii zawsze uzależniony jest przede wszystkim od wskazań terapeutycznych na danym etapie leczenia choroby nowotworowej.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Każdy rodzaj leczenia systemowe w onkologii stosowany jest do progresji lub nietolerancji leczenia (niekontrolowanych toksyczności). Ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana jest standardowo co 2-3 miesiące w trakcie trwania leczenia.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

---

Vide punkt 4. Oceniając wyniki badania rejestracyjnego (AG-120) – Badanie III fazy, mediana czasu wolnego do progresji PFS w ramieniu z Ivosydenibem wniosła 2,7 m. Czyli ocena odpowiedzi po 2 miesiącach, dla potwierdzenia w danej sytuacji skuteczności.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Mutacja IDH1 w nowotworach dróg żółciowych występuje w ok. 20%, to byłaby docelowa grupa z planem zastosowania w terapii Ivosydenibu. Ponieważ dotyczy to chorych z przerzutowym, nieoperacyjnym typem nowotworu o bardzo złym rokowaniu, gdzie odpowiedź na zastosowane dotychczas leczenie oparte o cytostatyki nie jest zadowalająca (najbardziej skuteczny jest program z zastosowaniem DDP + GEM) to w przypadku istnienia w/w mutacji korzystne byłoby zastosowanie w/w preparatu w drugiej linii leczenia. To warto udokumentować sprawdzając skuteczność leczenia w zależności od linii zastosowanego.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Obligatoryjna konieczność oceny mutacji IDH1 R132 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.

### **Komparatory (alternatywne opcje leczenia)**

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego pod patronatem PTOK i PUO rekomendowane w tej grupie nowotworów z zaawansowaniem choroby nieoperacyjnej jest terapia oparta o programy cytostatyczne (DDP, GEM, 5 FU, OXA, KAPECYTABINA itp.), dla NTRK pozytywna fuzja genu: Entrectinib, Larotrectinib. Dla MSIH/dMMR: Pembrolizumab. Dla procesów z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów, po jednej linii leczenia, gdy nastąpiła progresja - Pemigatynib. Jest to zgodne również z NCCN wersja 3.2023

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

W chorobie zaawansowanej, nieoperacyjnej nie dążymy do wyleczenia, co jest niemożliwe. Dążymy do wydłużenia PFS, co może mieć wpływ na OS pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia, bez pogorszenia komfortu życia pacjenta, Ma to być paliatywny efekt zastosowanego leczenia,

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Nie zadowalające efekty stosowanych terapii.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Nie znam

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Nie mam zdania

### **Wyniki**

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Przede wszystkim bezpieczeństwo stosowanych terapii, dobra tolerancja leczenia (efektywna kontrola toksyczności), wpływ na czas wolny do progresji czyli PFS i w końcowym etapie OS.



- 
2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?  
Parametry laboratoryjne służą do oceny ewentualnych toksyczności co w dalszym etapie może skutkować niewydolnością narządową. a to z kolei wymaga odstawienia leczenia które jest na przykład skuteczne , a więc w przypadku wczesnego wykrycia nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych można szybciej zareagować i uniemożliwić dalsze następstwa w/w zdarzenia poprzez modyfikację dawkowania itp.

### **Pozostałe pytania**

1. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długo-jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Z uwagi na medianę PFS w badaniu rejestracyjnym 2,7 m ( 1,6 m -4,2 m), minimalny czas trwania badania powinien wynosić 12 m-18 m. Okresy oceny wg RECIST co 2 miesiące z uwagi na medianę PFS, a follow-up do 2 lat z uwagi na medianę OS – 10,3 m ( 7,8 m -12,4 m)

2. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

W związku wpływem preparatu na odstęp QT w zapisie EKG istnieje konieczność oceny kardiologicznej z oceną ewentualnych interakcji zalecanych przez kardiologa leków.

3. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Dawkowanie zostało jasno określone w badaniu rejestracyjnym i jest opisane w CHPL

4. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Obligatoryjna konieczność oceny mutacji IDH1 R13 2 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.. Finansowanie w/w badania przez NFZ.

5. Inne uwagi.

Stosowanie leczenia ukierunkowanego , opartego o jasno określony w badaniach molekularnych cel wpływający na proliferację komórek nowotworowych w danym typie nowotworu powinno być celem podstawowym do zastosowania tych terapii z wyselekcjonowaną grupą chorych po przeprowadzonych badaniach potwierdzających w/w mechanizm ( mutacje, fuzje itp.)

### **3. Opinia Igi Rawickiej – Prezesa Fundacji EuropaColon Polska**

Upzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

### **Informacje podstawowe**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Fundacja EuropaColon Polska
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Choroby układu pokarmowego/nowotwory układu pokarmowego
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	1
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Digestive Cancers Europe (DiCE); Pancreatic Cancer Europe (PCE); European Cancer Patients Coalition ECPC; World Pancreatic Cancer Coalition WPCC; GI Cancer Alliance; Global Colon Cancer Association GCCA.

### **Wpływ choroby na życie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	<p>Warto zacząć od tego, iż ze względu na rzadkość występowania raka dróg żółciowych, w Polsce, wg najnowszych danych KRN 1750 osób rocznie, choroba jest bardzo mało znana przez ogół społeczeństwa. Rzadko się o nim słyszy, rzadko mówi, dlatego moment diagnozy jest ogromnym zaskoczeniem. Brak zrozumienia jakim rodzajem nowotworu, jest rak dróg żółciowych, brak jakiegokolwiek wiedzy na ten temat powoduje, że pacjenci odczuwają duży strach, nie tylko wobec diagnozy raka, ale również faktu, że dotyczy zupełnie nieznannej części ciała. Nie kojarzą też choroby z wątrobą. Nie znają czynników ryzyka, ani objawów. Jak wiemy rak dróg żółciowych nie daje specyficznych objawów, dlatego jest późno rozpoznawany. Natomiast przyczyna późnej diagnozy leży również po stronie lekarzy POZ, którzy nie potrafią połączyć zgłaszanych przez pacjentów objawów z tym nowotworem. Pacjenci mają poczucie, że gdyby lekarze POZ mieli większą wiedzę, ich nowotwór byłby wcześniej rozpoznany i większe byłyby szanse na leczenie z intencją wyleczenia, a nie tylko leczenie paliatywne. U 8 na 10 pacjentów choroba diagnozowana jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium.</p> <p>Pacjenci z rakiem dróg żółciowych czują się bardzo samotni w swojej chorobie, ponieważ zdarza się, że podczas całego czasu leczenia nie spotykają innego chorego z tym samym nowotworem. Nie było też do tej pory rzetelnych i wiarygodnych informacji na temat raka dróg żółciowych przygotowanych specjalnie dla pacjentów z tym nowotworem. Brak grup wsparcia, bowiem wskaźnik 5 letnich przeżyć nie osiąga 14%.</p> <p>Chemioterapia potrafi bardzo mocno nadwyrężyć kondycję pacjenta. Są bardzo zmęczeni, odczuwają chemobrain, mogą być spowolnieni, mogą nie rozumieć co się do nich mówi, zapominają słów. Nie mogą prowadzić normalnej interakcji z innymi. Brak</p>

		<p>możliwości prowadzenia normalnego życia społecznego/towarzyskiego. Zdarza się, że pacjenci tracą tymczasowo słuch. Kobiety doświadczają wcześniejszej menopauzy. Pojawiają się np. rany w ustach.</p> <p>Pacjenci mają problemy z zachowaniem równowagi psychicznej. Mają problemy w odnalezieniu się w nowej rzeczywistości „po raku”. Uczucia siły, nadziei, strachu, winy mieszają się ze sobą czy uda mi się przeżyć, czy mam szansę, czy skoro mi się udało czy rak powróci? Jak szybko? A dlaczego udało się mnie, a nie komuś innemu. To rak, którego bardzo rzadko udaje się pokonać. Więc czy naprawdę można cieszyć się kolejnym dniem. Czy ten drugi dzień nadejdzie?</p>
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	W dotychczasowych statystykach częściej na raka dróg żółciowych chorowały kobiety. Różnica ta wg najnowszych danych powoli się zaciera. Na pewno grupą z podwyższonym ryzykiem zachorowania stanowią osoby z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, które powoduje zastój żółci w drogach żółciowych, stukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Każda współistniejąca choroba z nowotworem powinna być zarządzana przez interdyscyplinarny zespół lekarzy. Podstawowe wydaje się jednak pytanie czy choroba ta była przed pojawieniem się raka czy jest konsekwencją raka. W przypadku raka dróg żółciowych o ile jest możliwy, przeszczep wątroby staje się alternatywą dla rozwiązania problemu medycznego. Jednak niesie za sobą inne konsekwencje. Więc w odniesieniu do tego zagadnienia potrzebne jest indywidualne podejście do pacjenta.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	W polskim systemie zdrowia dostępność do wszystkich wymienionych potrzeb jest bardzo utrudniona. A potrzeby są na pewno ogromne, zwłaszcza w obszarze wsparcia psychologicznego i wsparcia żywieniowego. Oczywiście możliwości leczenia bólu są ograniczone, choć z tych wszystkich potrzeb, chyba najbardziej zaopiekowana przez lekarzy.

### Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	<p>Slajd numer 1 Wytyczne ESMO, slajd nr 2 dostępność w Polsce</p> <p style="text-align: center;"><b>Wytyczne ESMO 2023</b></p> <p style="text-align: right;">A. VOGEL, ANNALS OF ONCOLOGY, 34 (2) F1</p>

		<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne ESMO 2023</b></p> <p style="text-align: right;">A. VOGEL, ANNALS OF ONCOLOGY, 34 (2) FEB</p>
2.	<p>Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).</p>	<p>Brakuje mi tak szczegółowej wiedzy na ten temat.</p>
3.	<p>Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.</p>	<p>Trudno odpowiedzieć na to pytanie bowiem od ponad 10 lat nie ma żadnych nowych terapii w raku dróg żółciowych. A 5-letnie przeżycia są niewiele lepsze niż w przypadku raka trzustki, więc obawiam się, że nie ma żadnych korzyści z aktualnych terapii. Natomiast zdarza się, że są przypadki gdy przeszczep wątroby wydłuża życie pacjenta o kilka lat. Znany mi przypadek o 3 lata.</p>
4.	<p>Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania</p>	<p>Opisałam w pierwszym punkcie jak choroba wpływa na życie pacjenta.</p>

	<p>podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).</p>	
5.	<p>Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.</p>	-
6.	<p>Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych</p>	-

7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia	-
----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

	działań niepożądanych).	
--	-------------------------	--

#### **Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej TIBSOVO (iwosydenib)**

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu <b>Tibsovo</b> , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Każda możliwa terapia jest potrzebna pacjentom z rakiem dróg żółciowych. Po pierwsze dlatego, że od 10 lat nie było żadnej nowej terapii, po drugie dlatego, że i tu występują mutacje i nie każdy nowy lek nadaje się dla każdego chorego na raka dróg żółciowych. Np. lek Tibsovo nadaje się dla pacjentów z mutacją genu IDH1, czyli nie dla wszystkich 1750 nowych pacjentów w roku. Pacjenci Ci będąc w tak zaawansowanym stadium choroby walczą o kilka miesięcy życia niestety nie o lata. Ale w nowotworach układu pokarmowego póki te nowotwory będą tak późno rozpoznawane będziemy się mierzyć z tak niesatysfakcjonującymi efektami leczenia.

2.	<p>Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebiegu choroby,</li> <li>• objawów,</li> <li>• bólu,</li> <li>• stopnia niepełnosprawności,</li> <li>• zdrowia psychicznego,</li> <li>• jakości życia,</li> <li>• łatwości stosowania,</li> <li>• miejsca terapii,</li> <li>• innych aspektów.</li> </ul>	<p>Myślę, że tu odpowiedź jest podobna do powyższej. Pacjenci z rakiem dróg żółciowych nie mają wielu lat choroby przed sobą, więc oczekują, że każda nowa terapia pozwoli im przeżyć kilka miesięcy a może lat więcej, w dobrej kondycji psychicznej i fizycznej, z możliwością pełnienia swoich ról społecznych, jeśli już nie zawodowych. Dla nich raczej forma podania terapii nie ma znaczenia. Nie mówimy tutaj o nieswoistych chorobach zapalnych jelit, gdzie różnorodność form podania terapii pozwala pacjentom na kontynuowanie dotychczasowego życia lub wręcz zmianę tego trybu na bardziej wymagający, niezależny dający więcej swobody i niezależności. W nowotworach tak rzadkich i tak bezwzględnych jak RDŻ pacjenci oczekują jak najdłuższej skuteczności nowego leku.</p>
3.	<p>Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby;</li> <li>• Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń</li> </ul>	<p>Brak takiej wiedzy z powodu braku kontaktu z pacjentami stosującymi opisywaną technologię.</p>

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	<p>medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego;</li> <li>• Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.);</li> <li>• Innych obaw niewymienionych powyżej.</li> </ul>	

### **Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną TIBSOVO (iwosydenib)**

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Tibsovo.

**Nie znam pacjentów w Polsce, którzy stosowaliby ten lek, więc nie mogę powiedzieć nic o ich doświadczeniach.**

---

Natomiast znana mi pacjentka stosująca ten lek za granicą po dwóch miesiącach stosowania nie odczuwała żadnych działań niepożądanych.

Do tych, które mogły się pojawić najczęściej należą nudności, biegunka zmęczenie, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, wodobrzusze, wymioty, niedokrwistość i wysypka.

### **Dodatkowe informacje**

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Skuteczność leczenia jak i bezpieczeństwo stosowania leku TIBSOVO potwierdzono w badaniu ClarIDHy – randomizowanym badaniu III fazy obejmującym pacjentów z rakiem dróg żółciowych z mutacją genu IDH1, u których wystąpiła progresja choroby podczas poprzedniej terapii i którzy byli leczeni wcześniej nie więcej niż dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Badanie zostało opublikowane w 2020 roku w piśmie Lancet Oncology.

Kampania na temat raka dróg żółciowych fundacji EuropaColon Polska

<https://europacolompolska.pl/rak-drog-zolciowych-mapa/>



## 11.4 Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 28. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących substancji iwosydenib we wskazaniu w leczeniu osób dorosłych z rakiem dróg żółciowych

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	An Early Access Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma (ProVIDHe) NCT05876754	IIIB	Rekrutuje	Kolejna	08.05.2023	01.06.2025	01.06.2025	220	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=1&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=1&amp;tab=table</a>	Brak
Tak	Study of AG-120 in Previously Treated Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutations (ClarIDHy) (ClarIDHy) NCT02989857	III	Zakończone	2	20.02.2017	31.01.2019	17.05.2021	186	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=2&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=2&amp;tab=table</a>	01.11.2021 <sup>a</sup> 13.05.2020 <sup>b</sup>
BD	Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma NCT04088188	I	Aktywne, nie rekrutuje	4 linia leczenia	25.01.2021	31.01.2025	31.07.2025	40	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088188?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=3&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088188?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=3&amp;tab=table</a>	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	Ivosidenib, Nivolumab, and Ipilimumab Combination in Previously Treated Subjects With Nonresectable or Metastatic IDH1 Mutant Cholangiocarcinoma NCT05921760	I, II	Jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji	Kolejna	09.2023	11.2023	03.2026	92	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921760?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=4&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921760?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=4&amp;tab=table</a>	Brak
Nie	Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Solid Tumors, Including Glioma, With an IDH1 Mutation NCT02073994	I	Aktywny, nie rekrutuje	2	01.03.2014	06.2023	06.2023	51	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073994?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=5&amp;tab=table">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073994?cond=Cholangiocarcinoma&amp;viewType=Table&amp;intr=Ivosidenib&amp;rank=5&amp;tab=table</a>	04.05.2022 <sup>c</sup> 12.03.2021 <sup>d</sup> 12.06.2020 <sup>e</sup> 24.03.2020 <sup>f</sup> 09.07.2019 <sup>g</sup> 26.04.2019 <sup>h</sup>
Nie	A Phase 2 Study of Ivosidenib in Previously Treated Japanese Subjects With Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation NCT06081829	II	Rekrutuje	2 lub 3	10.10.2023	05.2027	05.2027	10	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081829?intr=Ivosidenib&amp;cond=Cholangiocarcinoma&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081829?intr=Ivosidenib&amp;cond=Cholangiocarcinoma&amp;rank=1</a>	Brak

<sup>a</sup>Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DVT, Borad MJ, Bridgewater JA, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant JR, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Chamberlain CX, Aguado-Fraile E, Choe S, Wu B, Liu H, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Abou-Alfa GK. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Nov 1;7(11):1669-1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.

<sup>b</sup>Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Epub 2020 May 13. Erratum In: *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):e462.

- 
- <sup>e</sup>Ellingson BM, Kim GHJ, Brown M, Lee J, Salamon N, Steelman L, Hassan I, Pandya SS, Chun S, Linetsky M, Yoo B, Wen PY, Mellinghoff IK, Goldin J, Cloughesy TF. Volumetric measurements are preferred in the evaluation of mutant IDH inhibition in non-enhancing diffuse gliomas: Evidence from a phase I trial of ivosidenib. *Neuro Oncol.* 2022 May 4;24(5):770-778. doi: 10.1093/neuonc/noab256.
- <sup>f</sup>Aguado-Fraile E, Tassinari A, Ishii Y, Sigel C, Lowery MA, Goyal L, Gliser C, Jiang L, Pandya SS, Wu B, Bardeesy N, Choe S, Deshpande V. Molecular and morphological changes induced by ivosidenib correlate with efficacy in mutant-IDH1 cholangiocarcinoma. *Future Oncol.* 2021 Jun;17(16):2057-2074. doi: 10.2217/fon-2020-1274. Epub 2021 Mar 12.
- <sup>g</sup>Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, Cote GM, Burris H, Janku F, Young RJ, Huang R, Jiang L, Choe S, Fan B, Yen K, Lu M, Bowden C, Steelman L, Pandya SS, Cloughesy TF, Wen PY. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 10;38(29):3398-3406. doi: 10.1200/JCO.19.03327. Epub 2020 Jun 12.
- <sup>h</sup>Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, Burris H, Janku F, Mir O, Beeram M, Wagner AJ, Jiang L, Wu B, Choe S, Yen K, Gliser C, Fan B, Agresta S, Pandya SS, Trent JC. Phase I Study of the Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib: Safety and Clinical Activity in Patients with Advanced Chondrosarcoma. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15):1693-1701. doi: 10.1200/JCO.19.02492. Epub 2020 Mar 24.
- <sup>i</sup>Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, Shroff RT, Cleary JM, Azad NS, Goyal L, Maher EA, Gore L, Hollebecque A, Beeram M, Trent JC, Jiang L, Fan B, Aguado-Fraile E, Choe S, Wu B, Gliser C, Agresta SV, Pandya SS, Zhu AX, Abou-Alfa GK. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;4(9):711-720. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30189-X. Epub 2019 Jul 9.
- <sup>j</sup>Fan B, Mellinghoff IK, Wen PY, Lowery MA, Goyal L, Tap WD, Pandya SS, Manyak E, Jiang L, Liu G, Nimkar T, Gliser C, Prah Judge M, Agresta S, Yang H, Dai D. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivosidenib, an oral, targeted inhibitor of mutant IDH1, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2020 Apr;38(2):433-444. doi: 10.1007/s10637-019-00771-x. Epub 2019 Apr 26.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [Dostęp: 26.07.2023 r.].

## 11.5 Strategie wyszukiwania

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ivosidenib OR Tibsovo	253
#2	Biliary Tract Neoplasm OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancer* OR cholangiocarcinoma OR intahepatic cholangiocarcinoma* OR extrahepatic cholangiocarcinoma* OR Cholangiocellular Carcinoma*	49 281
#3	IDH1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR IDH1 R132	9 629
#4	Metasta* OR advanced	2 077 728
#5	Mutation OR mutations	1 277 067
#6	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomly [tiab] OR clinical trials as topic OR randomized [tiab]	1 576 781
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ivosidenib OR Tibsovo	65
#2	Biliary Tract Neoplasm OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancer* OR cholangiocarcinoma OR intahepatic cholangiocarcinoma* OR extrahepatic cholangiocarcinoma* OR Cholangiocellular Carcinoma*	1 818
#3	IDH1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR IDH1 R132	372
#4	Metasta* OR advanced	111 726
#5	Mutation OR mutations	17 141
#6	randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomly OR clinical trials as topic OR randomized	1 550 312
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	11

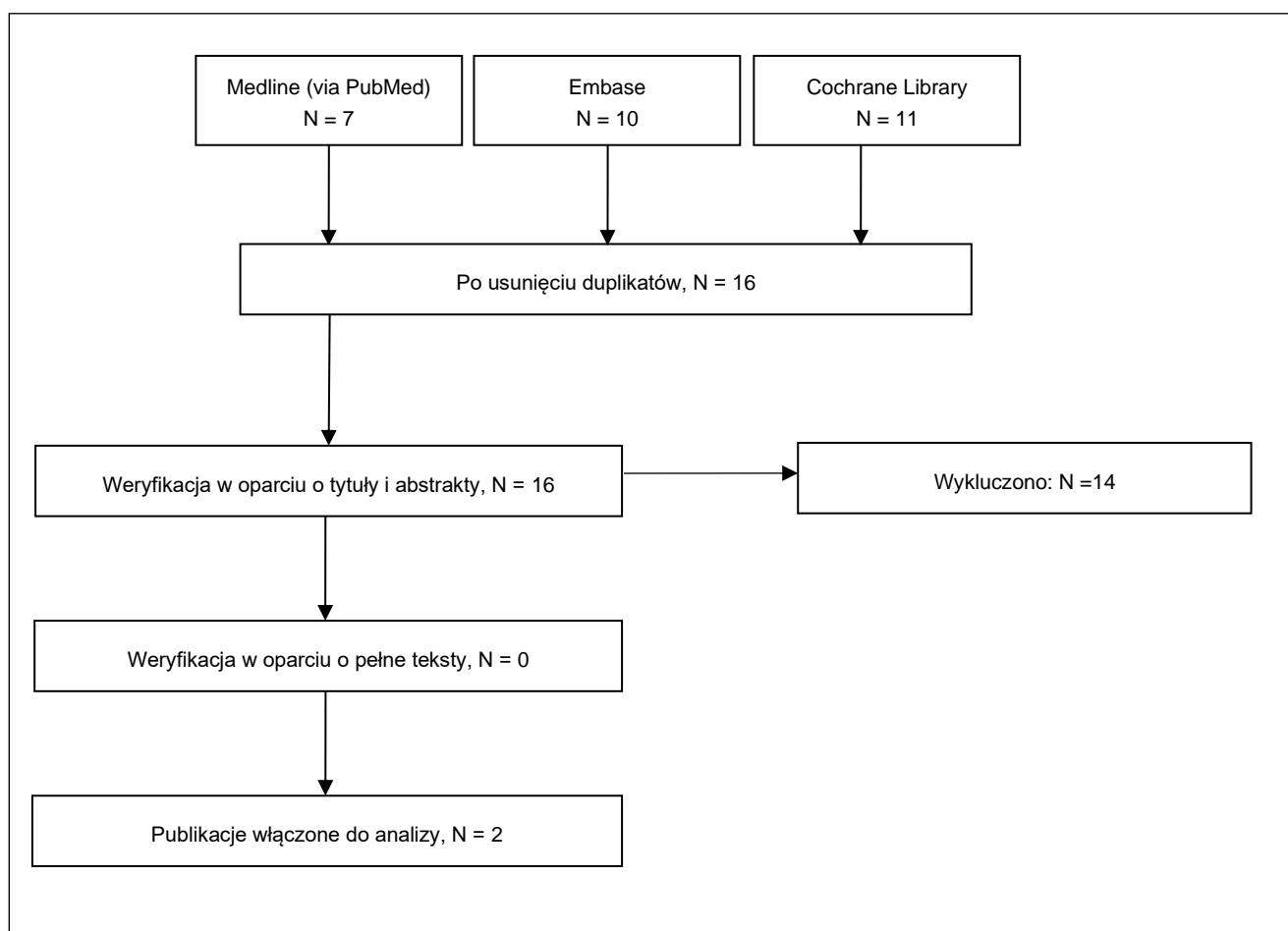
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Tibsovo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2024 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	ivosidenib OR Tibsovo.af	1 287
#2	Biliary Tract Neoplasm or Biliary Tract Cancer or Biliary Tract Cancer* or cholangiocarcinoma or intahepatic cholangiocarcinoma* or extrahepatic cholangiocarcinoma* or Cholangiocellular Carcinoma*.af	35 846
#3	IDH1 or isocitrate dehydrogenase 1 or IDH1 R132 .af	14 039
#4	Metasta* or advanced.af	2 271 552
#5	Mutation or mutations.af	1 347 803
#6	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ or "randomized controlled trial (topic)"/	1 262 074
#7	1 and 2 and 3 and 4 and 5 and 6	10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.6 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dotyczących ocenianej interwencji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

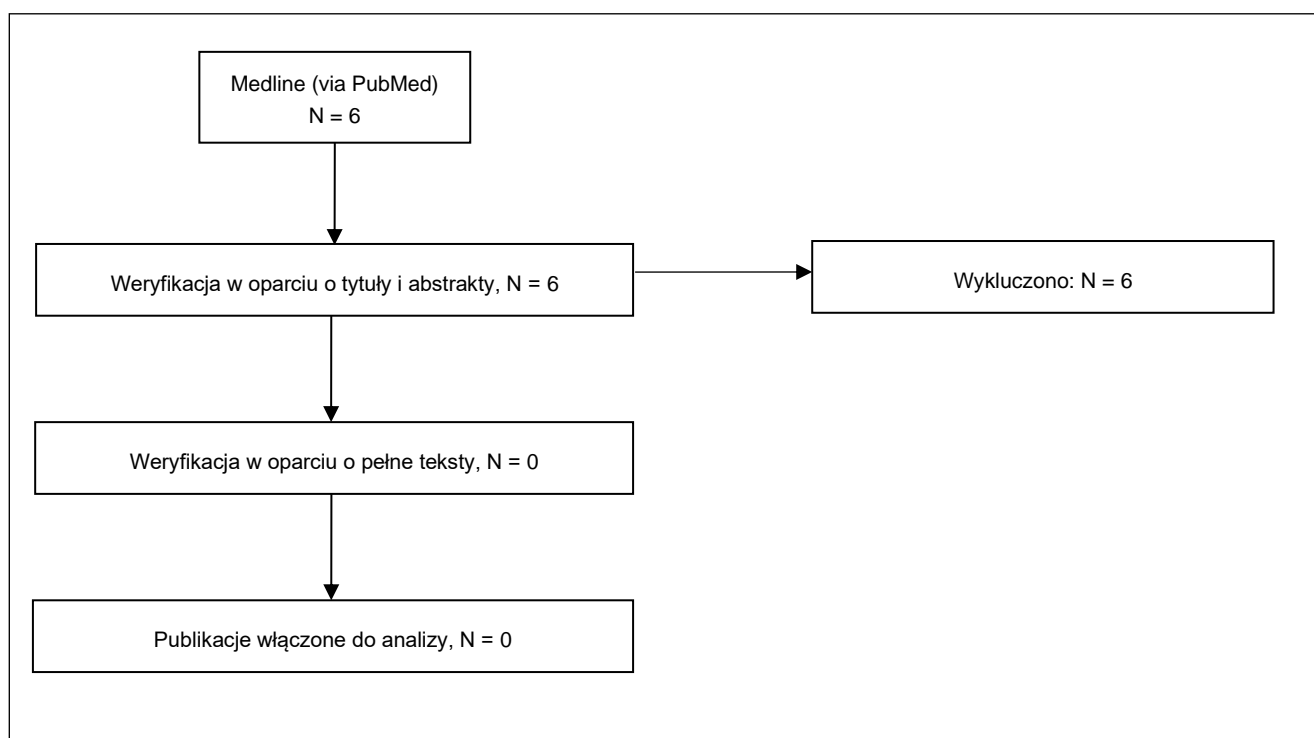
## 11.7 Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Tibsovo (data ostatniego wyszukiwania 16.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 748 259
#2	ivosidenib OR Tibsovo	253
#3	#1 AND #2	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

## 11.8 Diagram selekcji HTA



**Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych**

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.