



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 07.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	- Koncepcja analizy, - Kontrola jakości.
[REDACTED]	- Koncepcja analizy, - Kontrola jakości, - Modelowanie, - Wnioski i dyskusja, - Analiza wrażliwości, - Opracowanie wyników, - Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy.
[REDACTED]	- Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych, - Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu, - Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych, - Modelowanie, - Analiza kosztów.
[REDACTED]	Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	18
4. Technika analityczna.....	19
5. Modelowanie.....	21
5.1. Struktura modelu.....	21
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
5.2.1. Iwosydenib	26
5.2.1. FOLFOX.....	28
5.3. Jakość życia w modelu.....	31
5.4. Horyzont czasowy w modelu	34
5.5. Dyskontowanie.....	35
6. Analiza kosztów.....	36
6.1. Koszt leków.....	37
6.1.1. Dawkowanie leków.....	37
6.1.2. Ceny leków	38
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	39
6.2. Koszty podania leku	40

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	41
6.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.....	45
6.5. Koszty monitorowania leczenia	47
6.6. Koszt leczenia terminalnego.....	49
6.7. Podsumowanie kosztów różniących	49
7. Założenia i dane wejściowe	51
8. Wyniki analizy	64
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	64
8.2. Analiza CUR	67
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	68
9.1. Analiza wartości skrajnych	69
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	76
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	80
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	80
11. Walidacja modelu	83
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	83
11.2. Walidacja konwergencji.....	83
11.3. Walidacja zewnętrzna	85
12. Ograniczenia.....	88
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	90
14. Dyskusja	92

15. Załączniki	95
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	95
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	95
15.1.2. Strategia wyszukiwania	95
15.1.3. Selekcja badań.....	96
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	98
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	98
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	101
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	101
15.2.2. Strategia wyszukiwania	102
15.2.3. Selekcja badań.....	103
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	105
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	105
15.3. Analiza przeżycia	106
15.3.1. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych.....	106
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	108
16. Spis tabel	111
17. Spis rysunków	114

18. Bibliografia.....	115
------------------------------	------------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-FLU	5-fluorouracyl
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CAPOX	schemat chemioterapii: kapacytabina + oksaliplatyna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CCAR	ang. <i>cholangiocarcinoma</i> – rak dróg żółciowych
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	kwestionariusz EuroQol Visual Analogue Scale
FOLFOX	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPD	ang. <i>individual patient data</i> - indywidualne dane pacjentów
IPTW	ang. <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> – odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia

Skrót	Rozwinięcie
IWO	iwosydenib
IQR	ang. <i>interquartile Range</i> - rozstęp międzykwartylowy
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplan-Meier
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NGS	ukierunkowane sekwencjonowanie nowej generacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PFS OFF	ang. <i>progression free survival off treatment</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby bez leczenia iwosydenibem
PFS ON	ang. <i>progression free survival on treatment</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby w trakcie leczenia iwosydenibem
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych
RPSFT	ang. <i>rank-preserved structural failure time</i>
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RTG	rentgenografia
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	badanie tomografii komputerowej
ToT	ang. <i>Time of Treatment</i> – czas trwania leczenia
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Tibsovo® (iwosydenib) w leczeniu raka dróg żółciowych.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą problemu decyzyjnego* i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy schematu chemioterapeutycznego FOLFOX nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Zgodnie z wynikami badania *Niger 2025* przedstawionymi w *Analizie klinicznej*, leczenie chemioterapeutyczne schematem FOLFOX pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, gdzie mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła ok. 2 miesiące, a mediana przeżycia całkowitego (OS) ok. 9 miesięcy. Odpowiedzią na potrzeby tej populacji jest terapia produktem leczniczym Tibsovo®. W grupie chorych leczonych iwosydenibem uzyskano istotną klinicznie poprawę wyników w zakresie wydłużenia OS (mediana ok. 16 mies.) oraz PFS (mediana ok. 7 mies.) w porównaniu z grupą kontrolną FOLFOX [*Analiza kliniczna*]. Zastosowanie produktu Tibsovo®, zamiast schematu FOLFOX, przekłada się zatem na wydłużenie mediany OS o 7 miesięcy oraz PFS o 5 miesięcy. Ponadto odnotowano istotnie lepszą jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego u chorych leczonych IWO w porównaniu z placebo.

Należy zauważyć, że w chwili obecnej w leczeniu I linii leczenia raka dróg żółciowych dostępna jest tylko jedna technologia w Programie lekowym B.5 (durwalumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą gemcyabinę i cisplatynę). Dodanie immunoterapii (durwalumabu) do chemioterapii gemcyabiną + cisplatyną, wiąże się z wydłużeniem mediany OS jedynie o 1,6 miesiąca w porównaniu z samą chemioterapią (mediana OS 12,9 mies. vs

11,3 mies.)¹, natomiast po niepowodzeniu tej terapii chory nie może być już leczony w programie lekowym.

Chemioterapie stosowane w drugiej lub kolejnej linii leczenia nie są zarejestrowane w leczeniu CCAR, a ich skuteczność leczenia jest niezadowalająca. W badaniu *ABC-06* wykazano, że zastosowanie schematu FOLFOX w II linii leczenia wiązało się z różnicą mediany OS wynoszącą jedynie 0,9 miesiąca w porównaniu z leczeniem zapewniającym wyłącznie aktywną kontrolę objawów². Pomimo ograniczonej skuteczności i braku rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu, schemat FOLFOX jest rekomendowany w aktualnych wytycznych klinicznych u chorych niezależnie od statusu mutacji genetycznych. Należy jednak podkreślić, że FOLFOX nie stanowi leczenia ukierunkowanego molekularnie i nie jest terapią celowaną wobec mutacji *IDH1 R132*, charakterystycznej dla populacji docelowej. Jego działanie ma charakter nieselektywny i ogólnoustrojowy.

Dlatego też w świetle aktualnej wiedzy, międzynarodowe wytyczne kliniczne wskazują, że w sytuacji wykrycia u chorych mutacji tj. *IDH1 R132*, najbardziej właściwe i udowodnione klinicznie jest zastosowanie w 2. linii leczenia odpowiedniego leczenia celowanego.

Iwosydenib jest doustną terapią celowaną przeznaczoną dla chorych z mutacją *IDH1 R132*, stąd finansowanie leku Tibsovo® stanowi istotną wartość kliniczną w tak zdefiniowanej populacji. W przypadku jednostek chorobowych o niewielkiej liczbie alternatywnych metod leczenia kluczowe jest jak najszybsze udostępnianie nowych i skutecznych technologii (takich jak iwosydenib), które pozwolą poprawić rokowanie oraz osiągnąć pożądaną stan zdrowia.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie iwosydenib porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. schematem

¹ Wyniki z badania *TOPAZ* [Oh 2025]

² Wyniki z badania *ABC-06* [Lamarca 2021]

chemioterapeutycznym (FOLFOX) składającym się z oksaliplatyny, 5-fluorouracylu i leukoworyny.

Do oceny opłacalności stosowania iwosydenibu względem komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano *de novo* model farmakoekonomiczny, oparty na parametrach przeżycia całkowitego (OS) i czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wyznaczonych na podstawie danych z badania obserwacyjnego *Niger 2025* – badanie typu RWE, dokładnie odpowiadające zidentyfikowanemu problemowi decyzyjnemu.

W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania, oceny skuteczności leczenia i koszty opieki terminalnej. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Iwosydenib	FOLFOX
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Wyniki inkrementalne		
Inkrementalny całkowity koszt różniący (PLN)		
Inkrementalna całkowita wartość QALY		
Inkrementalna całkowita wartość LY		
Wyniki ICUR/ICER		
ICUR (PLN/QALY)		
ICER (PLN/LY)		
Cena progowa leku Tibsovo® (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie QALY		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie LY		

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Iwosydenib	FOLFOX
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Wyniki inkrementalne		
Inkrementalny całkowity koszt różniący (PLN)		
Inkrementalna całkowita wartość QALY		
Inkrementalna całkowita wartość LY		
Wyniki ICUR/ICER		
ICUR (PLN/QALY)	997 072,89	
ICER (PLN/LY)	747 124,58	
Cena progowa leku Tibsovo® (PLN)		

Kategoria	Iwosydenib	FOLFOX
Wynik zdrowotny		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie QALY		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie LY		

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

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]



Finansowanie iwosydenibu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*]. Iwosydenib jest technologią rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego zarówno polskich, europejskich jak i amerykańskich, zaś wszystkie rekomendacje refundacyjne zidentyfikowane na etapie *Analizy problemu decyzyjnego*, są pozytywne.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Tibsovo® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z obecnością mutacji IDH1 R132. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem FOLFOX, będą mogli również wykorzystać leczenie celowane z zastosowaniem iwosydenibu.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce iwosydenibu (Tibsovo®) stosowanego w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

POPULACJA	chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.
INTERWENCJA	iwosydenib (IWO).
KOMPARATOR	schemat chemioterapeutyczny (FOLFOX) składający się z oksaliplatyny, 5-fluorouracylu i leukoworyny.
WYNIKI	- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN), - efekty zdrowotne mierzono za pomocą: - przeżycie ogólne (OS), - okres wolny od progresji (PFS), - lata życia (LY), - lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu podzielonego przeżycia (model wykonany de novo), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla iwosydenibu względem schematu FOLFOX stosowanego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Obliczenia oparto na wynikach badania obserwacyjnego *Niger 2025*

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model podzielonego przeżycia zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową) w oparciu o lata życia skorygowane jakością.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

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

4. Technika analityczna

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

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem FOLFOX w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora, a także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 81 607 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **244 821 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model podzielonego przeżycia. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Przyjęcie modelu opartego na bezpośrednim przeżyciu pozwala na ścisłe dopasowanie wyników do zaobserwowanych krzywych Kaplana-Meiera z badania *Niger 2025*. Struktura ta odzwierciedla dynamikę przeżycia chorych dla zaawansowanego raka dróg żółciowych oraz umożliwia bezpośrednią implementację odtworzonych indywidualnych danych pacjentów.

[REDACTED]

Analiza w zakresie czasu wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) oparto na wynikach badania obserwacyjnego opublikowanego przez *Niger 2025*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły przebiegu modelowania krzywych parametrycznych PFS oraz OS zostały przedstawione w załączniku 15.3.1, natomiast skrypt R został dołączony wraz z raportem.

Dla utworzonych rozkładów w celu wykonania modelu podzielonego przeżycia wykorzystano program MS Excel.

Ze względu na brak szczegółowych danych demograficznych w publikacji *Niger 2025*, charakterystykę populacyjną przyjęto na podstawie badania *ClarIDHy*, w ramach którego ocenie poddano skuteczność iwosydenibu w leczeniu raka dróg żółciowych. W niniejszym modelowaniu uwzględniono średni wiek chorych, odsetek mężczyzn oraz średnią powierzchnię ciała. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek wejścia do modelu (lata)	61,2	EMA 2023
Powierzchnia ciała chorego (m ²)	1,85	
Odsetek mężczyzn	36,8%	

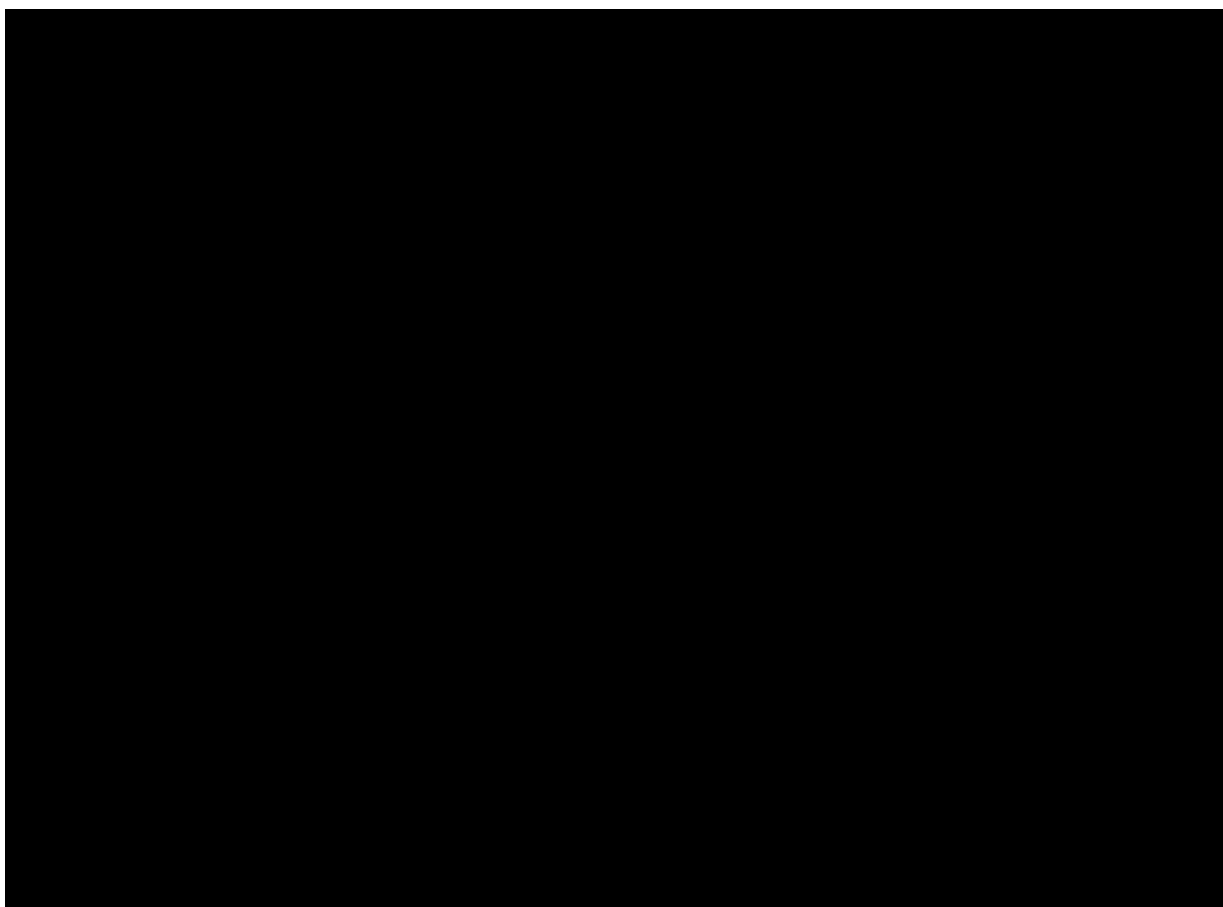
[REDACTED]

[REDACTED]



Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie podstawowej



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY) oraz lata skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla wnioskowanej interwencji zostały określone z zastosowaniem funkcji parametrycznych opartych na wynikach badania *Niger 2025*. [REDACTED]

[REDACTED]

5.2.1. Iwosydenib

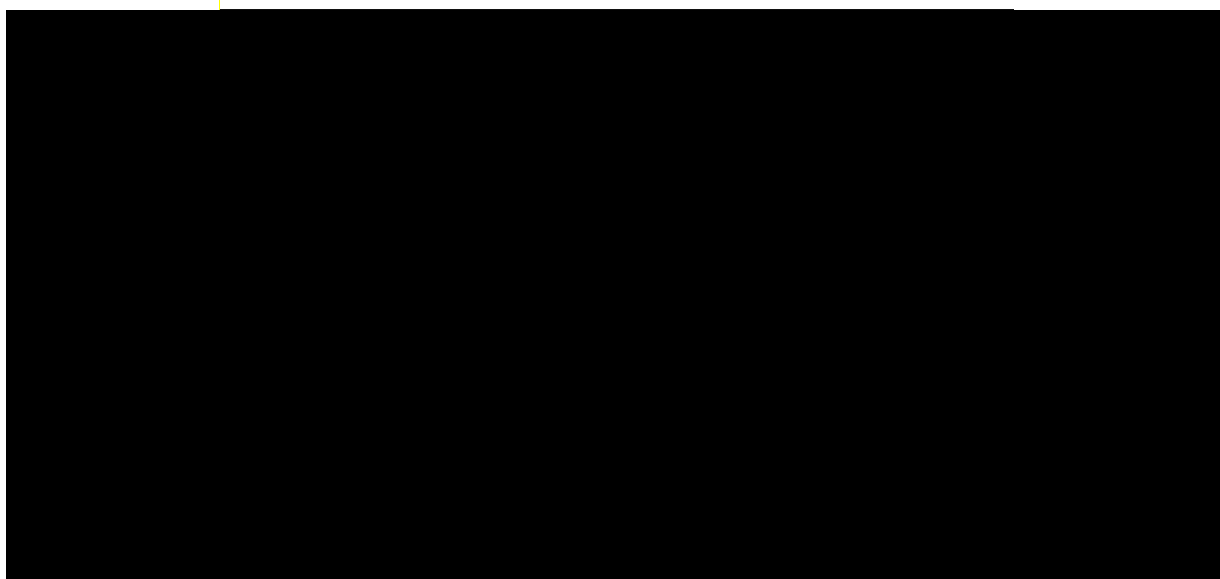
[Redacted]

[Redacted]

Tabela 2.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do
krzywej OS dla ramienia IWO

[Redacted Table Content]

Rysunek 2.
Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia
całkowitego (OS) dla ramienia IWO

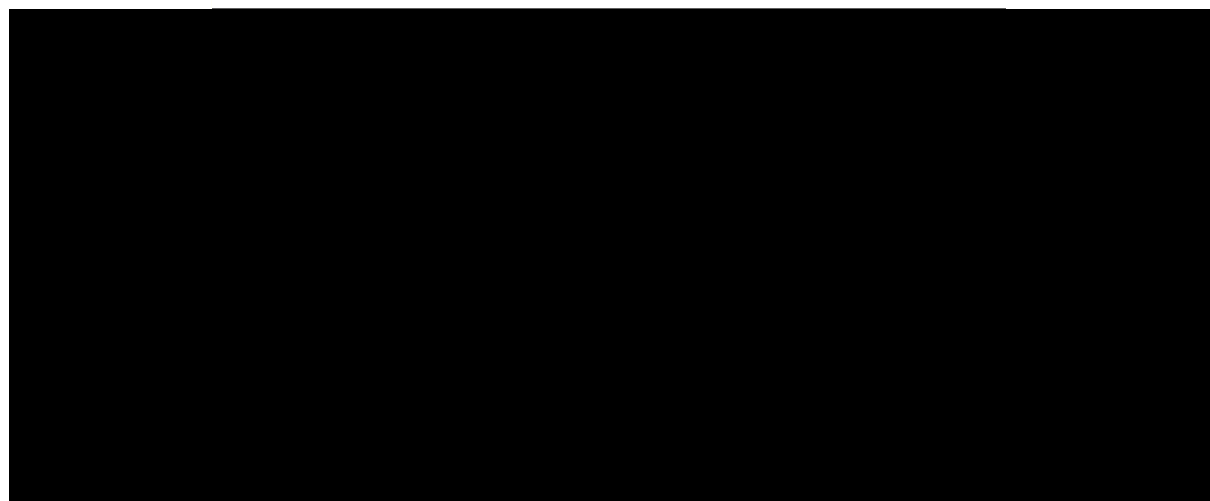


[illegible]

Tabela 3.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej PFS dla ramienia IWO

Rysunek 3.

Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania *Niger 2025* dla ramienia IWO



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

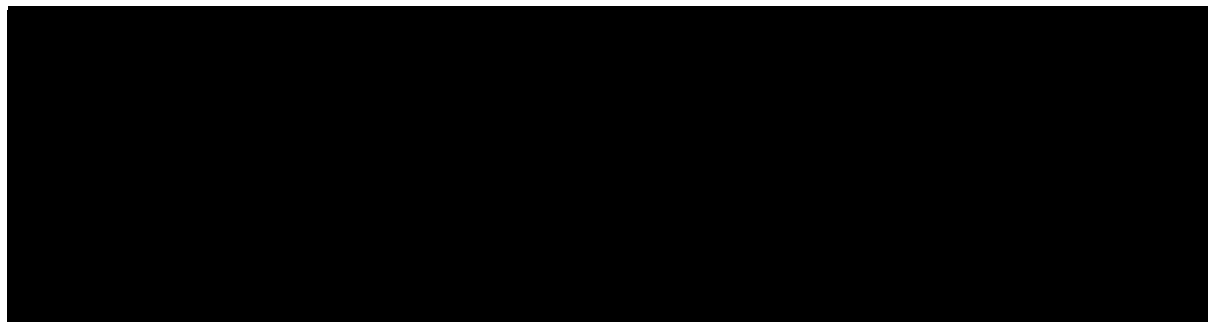
[Redacted text line]

[Redacted text line]

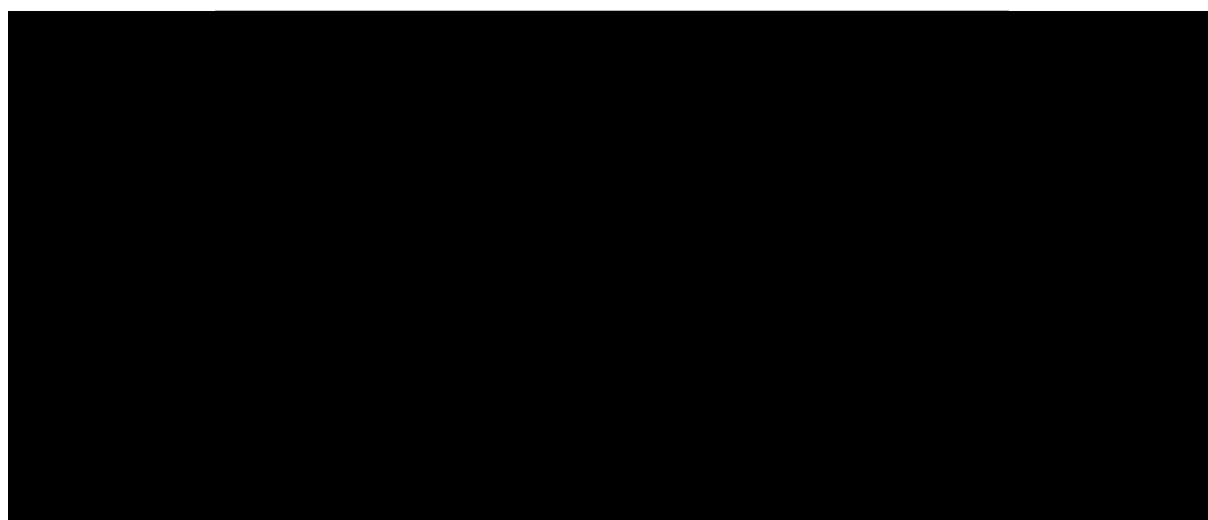
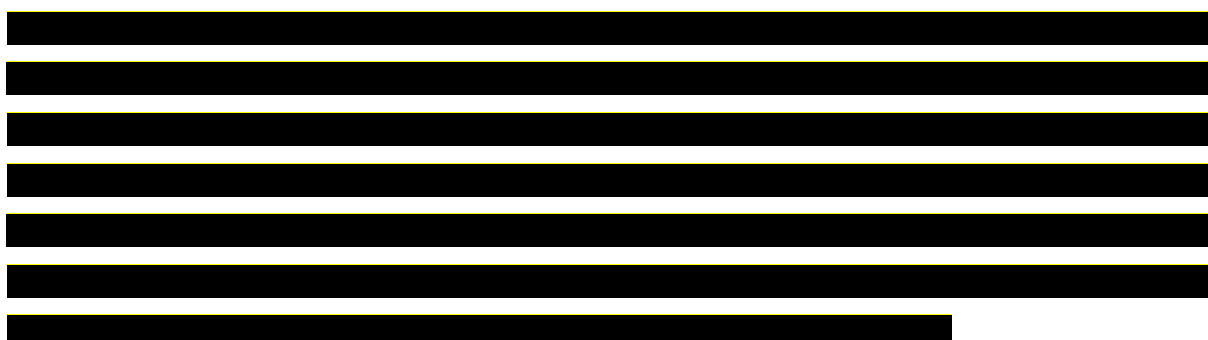
[Redacted text line]

[Redacted text line]

Tabela 4.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej OS z badania *Niger 2025* dla ramienia FOLFOX



Rysunek 4.
Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia całkowitego (OS) z badania *Niger 2025* dla ramienia FOLFOX

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

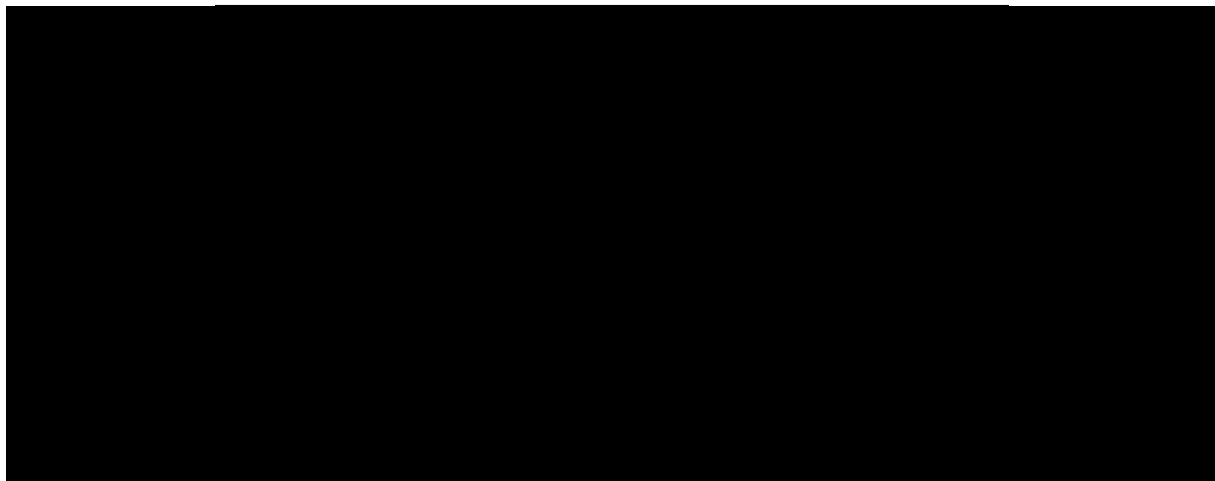
[REDACTED]

Tabela 5.
Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do
krzywej PFS z badania *Niger 2025* dla ramienia FOLFOX

[REDACTED]

Rysunek 5.

Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania *Niger 2025* dla ramienia FOLFOX



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu podzielonego przeżycia wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT [Wytyczne AOTMiT] oraz NICE [NICE technology appraisals] skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny

jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym i opisano je w rozdziale 15.1.5. Struktura modelu wymagała jednak przypisania użyteczności poszczególnym stanom zdrowotnym wymienionym w rozdziale 5.1. W modelu dla iwosydenibu złożonym do NICE [*NICE Tibsovo*] nie udostępniono danych wykorzystanych w analizie podstawowej raportu, natomiast udostępniono dane ze scenariusza, w którym wykorzystano wartości użyteczności oparte na danych z publikacji *Tsukiyama 2017*. Jednakże w ramach tego modelu oszacowana użyteczność chorych w stanie PFS ON i PFS OFF była dużo niższa niż w stanie PD, co jest wynikiem nieintuicyjnym i również zostało negatywnie ocenione w raporcie *NICE Tibsovo*. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [*PenTAG 2008*]. Wartości te zostały wykorzystywane w innej analizie ekonomicznej dla iwosydenibu *Chen 2024*. W analizie wrażliwości wykorzystano użyteczności prezentowane w jednej z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego: *McCarthy 2023*. Pozostałe zestawy użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 32.) nie były testowane ze względu na fakt, że wartości w stanie przed progresją były niższe niż w stanie po progresji choroby, co jest nieintuicyjne i niezgodne z logiką lub też jak w przypadku publikacji *Kashiwa 2022* różnica użyteczności w stanach przed progresją i po progresji jest znikoma. Podsumowanie użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej i testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 6.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan modelu	Użyteczność w skali EQ-5D	
	<i>PenTAG 2008</i>	<i>McCarthy 2023</i>
PFS ON	0,76	0,80
PFS OFF	0,76	0,80
PD	0,68	0,70

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.

W analizie podstawowej uwzględniono dodatkowe obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w danym ramieniu leczenia, które przyjęto na podstawie danych z modelu przedłożonego do NICE [*NICE Tibsovo*] i zaprezentowano je w poniższej tabeli. Obniżka jest naliczana jednorazowo dla pierwszego cyklu w modelu. Podejście to zostało wybrane ze względu na znikomy wpływ sumaryczny tych zdarzeń na ostateczny wynik analizy. Częstości zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych technologii w całkowitym okresie trwania terapii przedstawiono w rozdziale 6.3. (Tabela 12.).

Tabela 7.
Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w zależności od terapii

Spadek jakości życia związany z działaniami niepożądanymi	Obniżka użyteczności (EQ-5D)
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi w ramieniu IWO (EQ-5D)	-0,0004
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi w ramieniu FOLFOX (EQ-5D)	-0,0005

Wpływ upływającego czasu na obniżanie się jakości życia został zamodelowany poprzez zastosowanie czynnika korygującego dostosowującego użyteczność do wieku. W tym celu wykorzystano formułę z publikacji *Ara 2010* następującej postaci:

$$QoL = 0,9508566 + 0,0212126 * m - 0,0002587 * w - 0,0000332 * w^2,$$

gdzie m to parametr przyjmujący wartość 1 dla mężczyzn, a 0 dla kobiet, natomiast w to wiek w latach.

Biorąc pod uwagę wiek wejścia do modelu oraz dane dotyczące proporcji płci w populacji chorych (Tabela 1.), oszacowano czynniki korygujące użyteczność uwzględnioną w modelu, tak by wartość współczynnika wynosiła 1 w momencie wejścia do modelu i stopniowo malała wraz z wiekiem. Dokładne oszacowania czynników korygujących dla poszczególnych roczników przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

W analizie przyjęto także obniżkę użyteczności związaną z dożylnym podaniem leku (chemioterapii). W związku z brakiem odpowiednich danych dla schematu FOLFOX stosowanego w leczeniu raka dróg żółciowych uwzględniono obniżkę użyteczności przyjętą dla innych chemioterapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego z opracowania *NICE Pomalidomid* (-0,025 w skali EQ-5D). Wartość ta została również wykorzystana w analizie podstawowej przedstawionej w raporcie *NICE Tibsovo*.

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast biorąc pod uwagę wiek włączenia do modelu (ok. 61,2 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*], przyjęto, że 39-letni horyzont czasowy odpowiada w praktyce dożywotniemu horyzontowi czasowemu w populacji uwzględnionej w niniejszej analizie.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wykazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej

prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w dłuższym horyzoncie czasowym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony.

5.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu badań włączonych do *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza Programu lekowego B.5) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

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

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie AOS, Zarządzenie POZ, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka paliatywna i*

hospicyjna] mnożąc wycenę punktową z zarządzeń przez koszt za jeden punkt w oparciu o *Informator o umowach NFZ*. Poniżej przedstawiono koszt za punkt dla danych produktów.

Tabela 8.
Koszt za 1 punkt dla kategorii kosztowych (PLN)

Nazwa produktu kontraktowanego	Rodzaj świadczenia	Liczba kontraktów dla produktu	Kwota kontraktów dla produktu	Średnia cena punktu
Onkologia kliniczna - hospitalizacja - pakiet onkologiczny	<i>Leczenie szpitalne</i>	73 937 391	137 522 408	1,86
Badania tomografii komputerowej (TK)	<i>Leczenie szpitalne</i>	432 989 478	667 382 268	1,54
Choroby wewnętrzne - hospitalizacja	<i>Leczenie szpitalne</i>	25 198 375	47 716 696	1,89
Program lekowy - leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych	<i>Leczenie szpitalne</i>	4 713 908	8 812 447	1,87
Uwzględnione wszystkie produkty rozliczane w ramach AOS	<i>Ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>	3 764 676 202	6 624 664 919	1,76

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

6.1.1. Dawkowanie leków

IWOSYDENIB

Na podstawie *ChPL Tibsovo®* oraz wnioskowanego programu lekowego określono, że zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy chory nie będzie dłużej tolerował leczenia.

FOLFOX

Sposób dawkowania w ramach schematu FOLFOX ustala się indywidualnie dla chorego. W modelowaniu przyjęto dawkowanie przedstawione w *Analizie problemu decyzyjnego*:

- oksaliplatyna 85 mg/m² w 250-500 ml 5% roztworu glukozy, 2h wlew iv. dzień 1;

- kwas L-folinowy 175 mg lub kwas folinowy 350 mg, 2h wlew iv. równolegle z oksaliplatyną, dzień 1;
- 5-FU 400 mg/m² w postaci bolusu (5-10 min.), dzień 1;
- 5-FU 2400 mg/m² ciągły wlew iv. 46h, rozpoczęty w 1 dniu, trwający do dnia 2.

Ze względu na opcjonalność podania kwasu folinowego lub kwasu L-folinowego przyjęto po 50% udziałów kwasu folinowego oraz kwasu L-folinowego w leczeniu wnioskowanej populacji chorych.

6.1.2. Ceny leków

IWOSYDENIB

Obecnie iwosydenib nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu, natomiast jest refundowany we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Tibsovo® po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Przyjęto, że opakowanie leku Tibsovo® tabletki 250 mg (opakowanie zawierające 60 tabletek) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 9.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

Podsumowanie kosztu leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Technologia	Koszt w przeliczeniu na cykl (tygodniowy)	Koszt roczny
IWO bez RSS		
IWO z RSS		
FOLFOX	115,03	6 002,01

6.2. Koszty podania leku

Terapia FOLFOX wiąże się z koniecznością hospitalizacji trwającej trzy dni w każdym cyklu leczenia lub odbywania dwóch wizyt ambulatoryjnych: pierwszej – w celu podania leków oraz drugiej – w celu założenia i zdjęcia pompy infuzyjnej z 5-FLU podawanym we wlewie ciągłym [Macmillan 2024, AMMF 2022]. W związku z tym koszt 3 dni pobytu w szpitalu przyjęto w analizie podstawowej jako koszt każdorazowego podania chemioterapii (mającego miejsce co 2 tygodnie). W przypadku pobytu w szpitalu powyżej 24 godzin realizacja świadczeń z zakresu chemioterapii udzielanych w trybie hospitalizacji rozliczana jest m.in. w ramach świadczenia "hospitalizacja onkologiczna u dorosłych" [Zarządzenie chemioterapia]. Potrojoną wartość punktową tego świadczenia (za każdy osobodzień) przemnożono przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [Informator o umowach NFZ].

W przypadku podania schematu FOLFOX w domu pacjent dostaje pompę do samodzielnego aplikowania leku – przy pierwszym podaniu następuje hospitalizacja 1-dniowa, przy kolejnych podaniach mają miejsce wizyty ambulatoryjne [Macmillan 2024, AMMF 2022]. W sytuacji hospitalizacji 1-dniowej realizacja świadczeń z zakresu chemioterapii rozliczana jest w ramach świadczenia "hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków" [Zarządzenie chemioterapia]. Wartość punktową tego świadczenia przemnożono przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [Informator o umowach]. Koszt wizyt ambulatoryjnych oszacowano jako wartość punktową świadczenia "podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii" [Zarządzenie chemioterapia] przemnożoną przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [Informator o umowach]. Wariant z hospitalizacją 1-dniową, po której następują wizyty ambulatoryjne, testowano w analizie scenariuszy jako koszt podania schematu FOLFOX. Szczegółowe oszacowania kosztów poszczególnych świadczeń związanych z podaniem chemioterapii przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszt świadczeń w ramach podania chemioterapii

Wariant analizy	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Średnia cena świadczenia (PLN)	Koszt w ramach podania chemioterapii (PLN)
Analiza podstawowa	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	568,18	1,86	1056,81 (za osobodzień)	3170,42 (hospitalizacja 3-dniowa)
Analiza scenariuszy	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,86	725,39	725,39
	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,86	336,66	336,66

W przypadku leków przyjmowanych doustnie (iwosydenib) przyjęto zerowy koszt podania, ponieważ są one przyjmowane przez chorego samodzielnie.

Założono także, iż przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących.

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Odsetki chorych doświadczających poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (stopień ≥ 3) zaczerpnięto z publikacji *EMA 2023* dla iwosydenibu oraz *Lamarca 2021* dla FOLFOX. Następnie przeskalowano je na prawdopodobieństwa w cyklu, uwzględniając średni czas trwania terapii w obu ramionach. Przyjęte częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla całego okresu terapii oraz oszacowania prawdopodobieństw na cykl przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12.).

Tabela 12.
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Częstość wystąpienia zdarzenia niepożądanego		Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego na cykl	
	Iwosydenib	FOLFOX	Iwosydenib	FOLFOX
Niedokrwistość	1,63%	2,47%	0,05%	0,25%
Zmęczenie	1,63%	11,11%	0,05%	1,10%
Neutropenia	0,81%	12,35%	0,03%	1,23%
Podwyższony poziom bilirubin	0,81%	b/d	0,03%	0,00%
Hipofosfatemia	1,63%	0,00%	0,05%	0,00%
Hiponatremia	0,81%	0,00%	0,03%	0,00%
Podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej	0,81%	b/d	0,03%	0,00%
Żółtaczką cholestatyczną	0,81%	b/d	0,03%	0,00%
Podwyższone stężenie ASPAT	0,81%	b/d	0,03%	0,00%
Obniżona liczba limfocytów	0,81%	b/d	0,03%	0,00%
Obniżone stężenie leukocytów	0,81%	b/d	0,03%	0,00%
Wysięk opłucnowy	0,81%	0,00%	0,03%	0,00%
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	b/d	9,88%	0,00%	0,98%
Nadciśnienie	b/d	2,47%	0,00%	0,25%
Neuropatia	b/d	1,23%	0,00%	0,12%
Nudności	b/d	1,23%	0,00%	0,12%
Zapalenie jamy ustnej	0,00%	1,23%	0,00%	0,12%
Anoreksja	b/d	1,23%	0,00%	0,12%
Biegunka	b/d	2,47%	0,00%	0,25%
Wymioty	b/d	2,47%	0,00%	0,25%
Zapalenie dróg żółciowych	b/d	2,47%	0,00%	0,25%
Ostra niewydolność nerek	b/d	2,47%	0,00%	0,25%
Reakcja alergiczna	b/d	1,23%	0,00%	0,12%
Gorączka neutropeniczna	b/d	2,47%	0,00%	0,25%
Hipokaliemia	b/d	1,23%	0,00%	0,12%
Zawał mięśnia sercowego	b/d	1,23%	0,00%	0,12%

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej wyznaczono jako średni koszt hospitalizacji odnotowany w 2024 r. w ramach grup JGP odpowiadających leczeniu danego zdarzenia niepożądanego [Statystyki NFZ]. W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym uwzględniono średnią wycenę punktową hospitalizacji wykonywanych w ramach wybranych grup JGP z Zarządzenia leczenie szpitalne uwzględniając wycenę punktu z Informator o umowach NFZ. W przypadku zdarzenia

niepożądanego, w przypadku, którego nie odnaleziono odpowiedniej grupy JGP, uwzględniono koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11 (77,43 PLN), w ramach którego rozlicza się procedurę ICD-9 "89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta" [Zarządzenie AOS]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli (Tabela 13.).

Tabela 13.
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (PLN)

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP w 2024 r. – analiza podstawowa	Średnia wycena punktowa hospitalizacji w ramach grup JGP – analiza scenariuszy	Grupy JGP przyporządkowane zdarzeniu
Niedokrwistość	3 923,15	3 275,05	S06, S07
Zmęczenie	n/d	n/d	n/d
Neutropenia	3 923,15	3 275,05	S06, S07
Podwyższony poziom bilirubin	5 624,21	5 089,16	G18
Hipofosfatemia	3 707,17	3 608,52	K28F
Hiponatremia	5 624,21	4 461,80	G18
Podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej	n/d	n/d	n/d
Żółtaczką cholestatyczną	4 009,51	4 732,97	G26F
Podwyższone stężenie ASPAT	n/d	n/d	n/d
Obniżona liczba limfocytów	n/d	n/d	n/d
Obniżone stężenie leukocytów	n/d	n/d	n/d
Wysięk opłucnowy	6 489,40	4 565,57	D26
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	4 026,65	3 237,02	D48, L07, S55F, S60
Nadciśnienie	4 739,49	4 322,05	E88
Neuropatia	6 116,22	5 504,44	A87
Nudności	n/d	n/d	n/d
Zapalenie jamy ustnej	1 819,61	1 972,04	C57
Anoreksja	4 820,26	4 461,80	K25
Biegunka	n/d	n/d	n/d
Wymioty	n/d	n/d	n/d
Zapalenie dróg żółciowych	4 009,51	4 732,97	G26F
Ostra niewydolność nerek	9 323,11	6 751,78	L82
Reakcja alergiczna	1 935,27	1 353,95	S33
Gorączka neutropeniczna	3 021,01	2 913,37	S55F
Hipokaliemia	n/d	n/d	n/d
Zawał mięśnia sercowego	7 465,78	6 054,92	E53G

Biorąc pod uwagę roczne wskaźniki wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 12.) oraz koszty ich leczenia (Tabela 13.) oszacowano koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla technologii uwzględnionych w analizie.

Tabela 14.

Koszty leczenia w cyklu zdarzeń niepożądanych dla terapii uwzględnionych w analizie (PLN)

Zdarzenie niepożądane	IWO	FOLFOX
Niedokrwistość	2,16	9,67
Zmęczenie	0,04	0,86
Neutropenia	1,08	48,14
Podwyższony poziom bilirubin	1,55	0,00
Hipofosfatemia	2,04	0,00
Hiponatremia	1,55	0,00
Podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej	0,02	0,00
Żółtaczka cholestatyczna	1,10	0,00
Podwyższone stężenie ASPAT	0,02	0,00
Obniżona liczba limfocytów	0,02	0,00
Obniżone stężenie leukocytów	0,02	0,00
Wysięk opłucnowy	1,78	0,00
Infekcja (płuc/układu moczowego/gorączka/nieokreślona)	0,00	39,57
Nadciśnienie	0,00	11,69
Neuropatia	0,00	7,55
Nudności	0,00	0,10
Zapalenie jamy ustnej	0,00	2,25
Anoreksja	0,00	5,95
Biegunka	0,00	0,19
Wymioty	0,00	0,19
Zapalenie dróg żółciowych	0,00	9,89
Ostra niewydolność nerek	0,00	22,99
Reakcja alergiczna	0,00	2,39
Gorączka neutropeniczna	0,00	7,45
Hipokaliemia	0,00	0,10
Zawał mięśnia sercowego	0,00	9,21
Łącznie	11,38	178,17

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w jednym cyklu wynosi 11,38 PLN w ramieniu IWO oraz 178,17 PLN w ramieniu FOLFOX.

Ponadto w strukturze modelu zaimplementowano parametr dyskontynuacji ivosydenibu wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych, bazując na wynikach badania ClarIDHy [EMA 2023, *ClarIDHy - interruptions*]. Prawdopodobieństwo przerwania terapii w pojedynczym cyklu wyznaczono w oparciu o raportowany odsetek przerwania oraz czas ekspozycji w badanej populacji. Oszacowana wartość wyniosła 2,1% na cykl. Korektę kosztów wynikającą z efektywnego czasu terapii (zmniejszone zużycie leku) uwzględniono w całkowitych kosztach leku.

6.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w ramach kwalifikacji do leczenia raka dróg żółciowych należy wykonać następujące badania:

- histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolakoraka dróg żółciowych,
- potwierdzona za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego, mutacja IDH1 R132,
- morfologia krwi z rozmazem,
- oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy,
- oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy,
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej (RTG klatki piersiowej tylko wtedy, gdy możliwe jest monitorowanie w taki sposób zmian w płucach zgodnie z RECIST), inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych,
- elektrokardiografia (EKG),
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym),
- inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych.

Biorąc pod uwagę zakres wyżej wymienionych badań, oszacowano, że koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym ivosydenibem wynosi minimalnie 332,58 PLN i jest równy sumie wycen:

- świadczenia W15 „Świadczenie specjalistyczne 5-go typu” wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W16 (91.447 „Badanie mikroskopowe materiału biologicznego – badanie cytologiczne”) (98,54 PLN) [Zarządzenie AOS];
- świadczenia W13 „Świadczenie specjalistyczne 3-go typu” wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 (87.440 „RTG klatki piersiowej”, 88.191 „RTG jamy brzusznej przeglądowe”, L47 „Gonadotropina kosmówkowa (HCG)”) oraz co najmniej 3 procedur z listy W1 (pozostałe badania ujęte na liście) (234,04 PLN) [Zarządzenie AOS].

Oszacowano także, iż koszt kwalifikacji wynosi maksymalnie 1 159,56 PLN i jest równy sumie wycen:

- świadczenia Z90 „Świadczenia zabiegowe - grupa 90” wymagającego wskazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy Z90 (86.38 „Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry”) oraz do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy Z1 (Y90 „Badanie histopatologiczne”) (408,25 PLN) [Zarządzenie AOS];
- średniego kosztu 3 produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego dwóch okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej (dla tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz jamy brzusznej) (418,73 PLN) [Zarządzenie leczenie szpitalne];
- świadczenia W15 „Świadczenie specjalistyczne 5-go typu” wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8 (89.522 „Elektrokardiografia z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)”) (98,54 PLN) [Zarządzenie AOS];
- świadczenia W13 „Świadczenie specjalistyczne 3-go typu” wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 (L47 „Gonadotropina kosmówkowa (HCG)”) oraz co najmniej 3 procedur z listy W1 (pozostałe badania ujęte na liście) (234,04 PLN) [Zarządzenie AOS].

W analizie podstawowej uwzględniono średnią ze wskazanych wyżej wartości (746,07 PLN) jako koszt kwalifikacji do leczenia IWO w Programie lekowym B.5, natomiast wartości skrajne testowano w analizie wrażliwości.

Diagnostyka molekularna w leczeniu raka dróg żółciowych stanowi obecnie standard postępowania klinicznego i jest finansowana ze środków publicznych niezależnie od

kwalifikacji chorego do programu lekowego⁴. W konsekwencji, w niniejszej analizie koszt wykonania badania genetycznego w kierunku mutacji IDH1 przyjęto jako koszt nieróżniący dla porównywanych technologii.

Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

6.5. Koszty monitorowania leczenia

Zgodnie z aktualnym *Zarządzeniem programy lekowe* badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia raka dróg żółciowych w Programie lekowym B.5 odbywają się w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab, pemigatynib) - 1 rok terapii” oraz „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab, pemigatynib) - 2 i kolejny rok terapii”. Ryczałt roczny tych świadczeń wynosi odpowiednio 1 746,52 PLN oraz 726,84 PLN (uwzględniając koszt punktu na poziomie 1,87 PLN/punkt) i założono, że będzie również rozliczany proporcjonalnie do czasu leczenia IWO w programie (przyjęto, że iwosydenib dołączony do Programu lekowego B.5 zostanie objęty tymi samymi wycenami w ramach monitorowania jak obecnie durwalumab).

Założono również, że koszt monitorowania leczenia schematem FOLFOX będzie kształtować się na poziomie wyceny świadczenia "okresowa ocena skuteczności chemioterapii" uwzględniając cenę za punkt na poziomie 1,86 PLN/punkt (502,94 PLN) [*Zarządzenie chemioterapia*], które jest rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące (średnio co 2 miesiące, dlatego w analizie podstawowej przyjęto 6-krotne naliczenie kosztu świadczenia w skali roku, co dało roczny koszt w wysokości 3 017,64 PLN).

W modelowaniu kosztów założono, że chorzy w ramieniu FOLFOX, którzy przerwali aktywną terapię, lecz nie wykazali jeszcze progresji choroby (stan PFS OFF), pozostają poddawani regularnej diagnostyce mającej na celu ocenę odroczonej skuteczności leczenia oraz wczesne wykrycie progresji choroby. Koszty w tym stanie oszacowano zgodnie z obowiązującą wyceną monitorowania leczenia schematem FOLFOX. Podejście to odzwierciedla rutynową praktykę

⁴ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/pakiet-zarzaden-od-nfz-leczenie-endometriozy-nowosci-w-programie-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-badania-genetyczne-i-poz.8795.html> (data dostępu: 30.07.2026 r.)

kliniczną, w której ocena skuteczności chemioterapii oraz kontrola w kierunku ewentualnej progresji są kontynuowane niezależnie od statusu podawania leku, aż do momentu stwierdzenia niepowodzenia terapii.

Należy zauważyć, że chorzy po progresji choroby znajdujący się w stanie PD nie mogą być już monitorowani w ramach świadczeń rozliczanych zgodnie z taryfami z *Zarządzenia chemioterapia* (w ramieniu FOLFOX) czy *Zarządzenia programy lekowe* (w ramieniu IWO). W przypadku tych chorych w ramach monitorowania określono zużycie zasobów w oparciu o dane uwzględnione dla *NICE Tibsovo*: badania lekarskiego, krwi oraz tomografii komputerowej, leczenie bólu z wykorzystaniem morfiny. Jednakże zgodnie z ChPL Morphini Sulfas WZF morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych. W związku z wykluczeniem ze wskazania bólu spowodowanego skurczem dróg żółciowych w niniejszej uwzględnienie kosztu morfiny testowano jedynie w analizie scenariuszy.

Koszty badania lekarskiego, krwi, tomografii komputerowej oraz morfiny wraz ze źródłami oraz wariantami testowanymi w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 17.), natomiast podsumowanie kosztów monitorowania po progresji w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt monitorowania po progresji choroby (stan PD)

Świadczenie	Koszt jednorazowy (PLN)	Częstość wykonywania świadczeń w cyklu	Koszt na cykl (PLN)
Badanie lekarskie	154,99	0,077	11,88
Tomografia komputerowa	535,87	0,019	10,27
Badanie krwi	131,98	0,077	10,12
Leczenie bólu morfiną	1,15 (dobowy)	7,000	8,07
Suma	n/d	n/d	32,27 ⁵

⁵ W analizie podstawowej koszt monitorowania nie uwzględnia leczenia bólu morfiną, w analizie scenariuszy przy uwzględnieniu tej składowej, koszt łączny wynosi 40,34 PLN

6.6. Koszt leczenia terminalnego

Koszt opieki terminalnej naliczono w tym cyklu modelu, w którym chory przechodził do stanu ZGON. Koszt jednego dnia opieki terminalnej (797,15 PLN) obliczono jako wartość punktową "świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym" (7,19 PLN/punkt) [Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna] przemnożona przez średnią cenę punktu dla tego świadczenia (110,87 PLN) [Informator o umowach NFZ]. Średni czas trwania opieki terminalnej (35 dni) wyznaczono natomiast jako średnią ważoną medianę czasu opieki paliatywnej chorego na miejscowo zaawansowanego albo przerzutowego raka dróg żółciowych z badania *Miralles 2023* (w analizie wrażliwości testowano wartość alternatywną 15 dni dla chorego na dowolny nowotwór wyznaczoną na podstawie danych z badań włączonych do przeglądu *Jordan 2020*). W efekcie całkowity koszt opieki terminalnej chorego na raka dróg żółciowych wyniósł w analizie podstawowej 27 677,36 PLN (w analizie wrażliwości przy uwzględnieniu alternatywnej liczby dni opieki: 11 957,28 PLN).

6.7. Podsumowanie kosztów różniących

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Koszty różniące w analizie podstawowej – podsumowanie (PLN)

Kategoria kosztowa	Terapia	Koszt w przeliczeniu na cykl	Koszt roczny
Koszt leku	IWO z RSS		
	IWO bez RSS		
	FOLFOX	115,03	6 002,01
Koszt podania leku	IWO	0,00	0,00
	FOLFOX	1 585,21	82 713,94
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	IWO	11,38	593,80
	FOLFOX	178,17	9 296,57
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	IWO	746,07*	n/d
Koszt monitorowania chorego w Programie lekowym - 1. rok terapii	IWO	33,47	1 746,52
Koszt monitorowania chorego w Programie lekowym - 2. i kolejny rok terapii	IWO	13,93	726,84

Kategoria kosztowa	Terapia	Koszt w przeliczeniu na cykl	Koszt roczny
Koszt monitorowania chorego poddanego chemioterapii	FOLFOX	57,83	3 017,64
Koszt monitorowania chorego po progresji		32,27	1 683,75
Koszt opieki terminalnej		27 677,36**	n/d

* jednorazowy koszt naliczany w pierwszym cyklu leczenia IWO w programie lekowym

** jednorazowy koszt naliczany bezpośrednio przed przejściem do stanu ZGON

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Długość cyklu (dni)	7	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	244 821	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (lata)	39	alter 1	2	Analiza podstawowa: dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 2-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 3-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter 2	3		
Liczba cykli w horyzoncie analizy	2024	n/d	n/d	n/d	Założenie
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	61,2	alter	62,0	Analiza podstawowa: Wartość średnia w populacji chorych z mutacją IDH1 z badania <i>ClarIDHy</i> . Wartość alter: Mediana w populacji chorych z mutacją IDH1 z badania <i>ClarIDHy</i> . Parametry testowane łącznie w ramach scenariusza "Dane demograficzne populacji"	EMA 2023
Wzrost (cm)	166,2	alter	165,1		
Waga (kg)	74,20	alter	72,5		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Powierzchnia ciała chorego (m²)	1,85	alter	1,82		
Odsetek mężczyzn	36,8%	alter	35,5%	Analiza podstawowa: Odsetek w populacji chorych z mutacją IDH1 z badania <i>ClarIDHy</i> . Wariant alternatywny: Odsetek w populacji chorych z mutacją IDH1 w ramieniu IWO.	EMA 2023
PDD dla iwosydenibu (mg)	500	n/d	n/d	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.	ChPL Tibsovo
RDI dla iwosydenibu	96,0%	alter	100%	Analiza podstawowa: Średnia względna intensywność dawki wynosiła 96% w grupie otrzymującej iwosydenib. Wariant alternatywny: Założenie przyjęcia 100% dawki przez wszystkich chorych	AusPAR 2023
Jednorazowa dawka fluorouracylu (mg/m² p.c.)	2 800	n/d	n/d	Dawka podawana w ramach schematu FOLFOX raz na 2-tygodniowy cykl przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Dawkowanie z badania ABC-06 [Lamarca 2021], przy czym ze względu na opcjonalność podania kwasu folinowego lub kwasu l-folinowego w oszacowaniach kosztu schematu FOLFOX przyjęto po 50% udziałów kwasu folinowego oraz kwasu l-folinowego w leczeniu wnioskowanej populacji chorych.	Lamarca 2021
Jednorazowa dawka oksaliplatyny (mg/m² p.c.)	85	n/d	n/d		
Jednorazowa dawka kwasu folinowego (mg)	350	n/d	n/d		
Jednorazowa dawka kwasu l-folinowego (mg)	175	n/d	n/d		
Parametry użyteczności					
Użyteczność chorych w stanie PFS ON i PFS OFF (EQ-5D)	0,760	n/d	n/d	Analiza podstawowa: Wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (użyteczności dla drugiej linii leczenia) [PenTAG 2008]. Wartości te były wykorzystywane w analizie ekonomicznej Chen 2024 dla iwosydenibu.	PenTAG 2008
Użyteczność chorych w stanie PD (EQ-5D)	0,680	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
				Wartości alter: Wartości z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dla jakości życia. Wartości alternatywne testowano łącznie w analizie scenariuszy w ramach obszaru modelowanego jako: "Źródło danych dla użyteczności w stanach modelu".	
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi w ramieniu IWO (EQ-5D)	-0,0004	alter	0	Analiza podstawowa: Wartości z modelu złożonego do NICE dla iwosydenibu. Koszt jest naliczany jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Analiza wrażliwości: Brak wpływu wystąpienia działań niepożądanych na jakość życia chorego.	NICE Tibsovo
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi w ramieniu FOLFOX (EQ-5D)	-0,0005	alter	0		
Obniżka użyteczności związana z dożylnym podaniem leku (EQ-5D)	-0,025	alter	0,000	Wartość naliczana chorym stosującym chemioterapię. Analiza podstawowa: W związku z brakiem odpowiednich danych dla schematu FOLFOX stosowanego w leczeniu raka dróg żółciowych uwzględniono obniżkę użyteczności przyjętą dla innych chemioterapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego z opracowania NICE Pomalidomid. Wartość ta została również użyta w modelowaniu NICE Tibsovo. Wartość alter: Wariant z brakiem obniżki użyteczności u chorych stosujących chemioterapię.	NICE Pomalidomid
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Przerwanie dawki dla iwosydenibu					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Czas trwania przerwanej dawki dla IWO (dni)					
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	6%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Koszt podania IWO w cyklu tygodniowym	0,00	n/d	n/d	W analizie przyjęto, że lek przyjmowany doustnie nie generuje kosztu podania.	Założenie
Koszt za mg fluorouracylu (PLN)	0,0132	n/d	n/d	Dane zgodne z aktualnym Wykazem leków refundowanych	Wykaz leków refundowanych
Koszt za mg oksaliplatyny (PLN)	0,6468	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt za mg kwasu folinowego (mg)	0,1717	n/d	n/d		
Koszt za mg kwasu l-folinowego (PLN)	0,3423	n/d	n/d		
Koszt podania schematu FOLFOX w szpitalu w ramach hospitalizacji 3-dniowej (PLN)	3 170,42	n/d	n/d	Terapia FOLFOX wiąże się z koniecznością hospitalizacji trwającej trzy dni w każdym cyklu leczenia lub odbywania dwóch wizyt ambulatoryjnych: pierwszej – w celu podania leków oraz drugiej – w celu założenia i zdjęcia pompy infuzyjnej z 5-FLU podawanym we wlewie ciągłym [Macmillan 2024]. W sytuacji pobytu w szpitalu powyżej 24 godzin realizacja świadczeń z zakresu chemioterapii udzielanych w trybie hospitalizacji rozliczana jest m.in. w ramach świadczenia "hospitalizacja onkologiczna u dorosłych" [Zarządzenie chemioterapia]. Potrojoną wartość punktową tego świadczenia (za każdy osobodzień) przemnożono przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [Informator o umowach].	Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach NFZ, Macmillan 2024
Koszt hospitalizacji 1-dniowej związanej z założeniem pompy infuzyjnej do podawania schematu FOLFOX (PLN)	725,39	n/d	n/d	W przypadku podania schematu FOLFOX w domu pacjent dostaje pompę do samodzielnego podawania leku – przy pierwszym podaniu hospitalizacja 1-dniowa, przy kolejnych podaniach wizyty ambulatoryjne. W sytuacji hospitalizacji 1-dniowej realizacja świadczeń z zakresu chemioterapii rozliczana jest w ramach świadczenia "hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków" [Zarządzenie chemioterapia]. Wartość punktową tego świadczenia przemnożono przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [Informator o umowach]. Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podawaniem	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podawaniem schematu FOLFOX (PLN)	336,66	n/d	n/d	schematu FOLFOX oszacowano jako wartość punktową świadczenia "podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii" [Zarządzenie chemioterapii] przemnożoną przez średnią cenę punktu dla produktu kontraktowego "Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym" rozliczanego w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym [Informator o umowach]. Uwzględnienie kosztu podania schematu FOLFOX jako hospitalizacji 3-dniowych (analiza podstawowa) lub hospitalizacji 1-dniowej połączonej z późniejszymi wizytami ambulatoryjnymi (wariant alternatywny) testowano w ramach obszaru modelowanego jako "Sposób oszacowania kosztu podania schematu FOLFOX".	
Koszt kwalifikacji do leczenia IWO w programie lekowym (PLN)	746,07	min	332,58	Analiza podstawowa: Wartość średnia z wariantów minimalnego i maksymalnego. Wartość min: Oszacowanie wykonane przy założeniu zastosowania takiej kombinacji procedur obejmujących badania kwalifikujące do programu, które dają minimalny łączny koszt. Wartość max: Oszacowanie wykonane przy założeniu zastosowania takiej kombinacji procedur obejmujących badania kwalifikujące do programu, które dają maksymalny łączny koszt.	Zarządzenie AOS, Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
		max	1 159,56		
Koszt monitorowania leczenia IWO - 1. rok terapii (PLN)	1 746,52	n/d	n/d	Przyjęto koszty na poziomie wyceny świadczeń "Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych" dla durwalumabu lub pemigatynibu tj. substancji dotychczas refundowanych w leczeniu pacjentów chorych na raka dróg żółciowych w Programie lekowym B.5, do którego włączony byłby iwosydenib.	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ
Koszt monitorowania leczenia IWO - 2. i każdy kolejny rok terapii (PLN)	726,84	n/d	n/d		
Koszt monitorowania leczenia schematem FOLFOX w skali roku (PLN)	3 017,64	min	2 011,76	Koszt świadczenia "okresowa ocena skuteczności chemioterapii" rozliczanego nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Analiza podstawowa: koszt w skali roku przy założeniu rozliczania	Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach NFZ

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	6 035,28	świadczenia raz na 2 miesiące (średnia z wartości skrajnych). Wartość min: koszt w skali roku przy założeniu rozliczania świadczenia raz na 3 miesiące. Wartość max: koszt w skali roku przy założeniu rozliczania świadczenia raz na miesiąc.	
Koszt monitorowania choroby po progresji - poza leczeniem (PLN)	32,27	n/d	n/d	Koszt zasobów uwzględnionych z modelu złożonego do NICE dla Iwosydenibu.	Zarządzenie POZ, Zarządzenie AOS, Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, ESMO 2016
Koszt dnia opieki terminalnej (PLN)	797,15	n/d	n/d	Wartość punktowa "świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym" [Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna] przemnożona przez średnią cenę punktu dla tego świadczenia [Informator o umowach NFZ].	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ
Czas trwania opieki terminalnej (dni)	35	alter	15	Analiza podstawowa: Średnia ważona mediana czasu opieki paliatywnej chorego na miejscowo zaawansowanego albo przerzutowego raka dróg żółciowych z badania Miralles 2023. Wartość alter: Średnia ważona mediana czasu opieki paliatywnej chorego na nowotwór wyznaczona na podstawie danych z badań włączonych do przeglądu Jordan 2020.	Miralles 2023, Jordan 2020
Koszt badania lekarskiego (PLN)	154,99	min	77,43	Koszt badania w przypadku chorych po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii. Analiza podstawowa: Średni koszt "świadczenia lekarza poz" [Zarządzenie POZ] oraz wyceny punktowej świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11, w ramach którego rozlicza się procedurę ICD-9 "89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta" [Zarządzenie AOS]	Zarządzenie POZ, Zarządzenie AOS, Informator o umowach NFZ
		max	232,56	Wartość min: Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11 [Zarządzenie AOS] Wartość max: Koszt "świadczenia lekarza poz" [Zarządzenie POZ]	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt badania tomografii komputerowej (PLN)	535,87	min	191,13	Koszt badania w przypadku chorych po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii. Zgodnie z wytycznymi <i>ESMO 2016</i> w ramach badania tomografii komputerowej chorych na raka dróg żółciowych powinno się wykonać skan klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. W związku z tym koszt w oszacowaniach uwzględniono koszt badania trzech lub więcej okolic anatomicznych z <i>Zarządzenia leczenia szpitalne</i>. *Analiza podstawowa: Średni koszt 3 produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego trzech lub więcej okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej. Wartość min: Minimalny koszt spośród produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego trzech lub więcej okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej. Wartość max: Maksymalny koszt spośród produktów rozliczeniowych w ramach badania obrazowego trzech lub więcej okolic anatomicznych metodą tomografii komputerowej.	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, ESMO 2016</i>
		max	713,64		
Koszt badań laboratoryjnych (PLN)	131,98	n/d	n/d	Koszt badania w przypadku chorych po leczeniu w programie lekowym lub chemioterapii. Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12, w ramach którego należy wykonać co najmniej 3 procedury z listy W1 [<i>Zarządzenie AOS</i>], na której znalazły się wszystkie badania laboratoryjne wymienione w wytycznych <i>ESMO 2016</i>.	<i>Zarządzenie AOS, Informator o umowach NFZ, ESMO 2016</i>
Koszt dobowego podania morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby (PLN)	1,15	n/d	n/d	Zgodnie z <i>ChPL MST Continus</i> przyjęto podskórne lub domięśniowe podanie morfiny co 12 godzin w dawce 30 mg (ze względu na konieczność natychmiastowego zużycia zawartości ampulki po otwarciu w obliczeniach uwzględniono koszt opakowania z ampulkami o zawartości 30 mg morfiny, który stanowi podstawę limitu w grupie w dawce 200 mg [<i>Wykaz leków refundowanych</i>]). Wykorzystanie tego parametru testowano jedynie w ramach alternatywnego scenariusza obszaru modelowanego jako	<i>ChPL MST Continus, Wykaz leków refundowanych</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
				"Uwzględnienie kosztu morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby"	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu IWO w cyklu tygodniowym (PLN)	11,38	n/d	n/d	Koszt uwzględniający wyłącznie zdarzenia o stopniu ciężkości ≥ 3 , w ramieniu IWO bez procedury przejścia (without crossover). Koszty zdarzeń niepożądanych są zatem bezpośrednio skorelowane z analizowaną terapią, eliminując zakłócenia wynikające z nakładania się efektów sekwencyjnego leczenia. Tabela 66. w publikacji <i>EMA 2023</i> .	<i>EMA 2023</i>
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FOLFOX w cyklu tygodniowym (PLN)	178,17	n/d	n/d	Koszt uwzględniający wyłącznie zdarzenia o stopniu ciężkości ≥ 3 , w ramieniu FOLFOX bezpośrednio powiązane z toksycznością chemioterapii. Tabela 2. w publikacji <i>Lamarca 2021</i> .	<i>Lamarca 2021</i>

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Źródło wyceny kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu	Średnia wartość hospitalizacji	alter	Wartość punktowa	Analiza podstawowa: Średni koszt hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP (odpowiadających danemu zdarzeniu niepożądanemu) w 2024 r. ze <i>Statystyk NFZ</i> . Wariant alter: Wycena punktowa wszystkich typów hospitalizacji dla poszczególnych grup JGP z <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> .	<i>Statystyki NFZ, Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
Uwzględnienie kosztu morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby	Nie	alter	Tak	Analiza podstawowa: W opracowaniu <i>NICE Tibsovo</i> w ramach kosztu leczenia bólu po progresji choroby uwzględniono koszt morfiny. Jednakże zgodnie z <i>ChPL Morphini Sulfas WZF</i> morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych. W związku z wykluczeniem ze wskazania bólu spowodowanego skurczem dróg żółciowych w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu morfiny. Wariant alter: Uwzględniono koszt podania morfiny.	<i>ChPL MST Continus</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Sposób oszacowania kosztu podania schematu FOLFOX	3-dniowa hospitalizacja	alter	hospitalizacja 1-dniowa + wizyty ambulatoryjne	Analiza podstawowa: Zgodnie z Macmillan 2024 w przypadku podania schematu FOLFOX w ośrodku chory jest hospitalizowany przez 3 dni - w związku z tym w obliczeniach wykorzystano wartość parametru "Koszt podania schematu FOLFOX w szpitalu w ramach hospitalizacji 3-dniowej (PLN)". Wariant alter: Zgodnie z opinią z badania ankietowego w przypadku podania schematu FOLFOX w domu pacjent dostaje pompę do samodzielnego podawania leku i przy pierwszym podaniu następuje hospitalizacja 1-dniowa, przy kolejnych podaniach wizyty ambulatoryjne - dlatego też w tym wariancie w obliczeniach wykorzystano wartości parametrów "Koszt hospitalizacji 1-dniowej związanej z założeniem pompy infuzyjnej do podawania schematu FOLFOX (PLN)" oraz "Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podawaniem schematu FOLFOX (PLN)".	Macmillan 2024
Uwzględnienie obniżek użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi	Tak	alter	Nie	Analiza podstawowa: Wariant z uwzględnieniem obniżek użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, których źródłem jest opracowanie wykonane dla NICE [NICE Tibsovo]. Wariant alter: Wariant bez uwzględnienia obniżek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.	NICE Tibsovo

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Źródło danych dla użyteczności w stanach modelu	<i>PenTAG 2008</i>	alter	<i>McCarthy 2023</i>	W ramach obszaru testowano wartości parametrów: "Użyteczność chorych w stanie PFS ON i PFS OFF (EQ-5D)" oraz "Użyteczność chorych w stanie PD (EQ-5D)". Analiza podstawowa: Wartości z modelu złożonego do NICE dla bewacyzumabu w leczeniu chorych z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Scenariusze alternatywne: Wartości dostarczone z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego o jakości życia.	<i>PenTAG 2008, McCarthy 2023</i>
Dane demograficzne populacji	Średnia	alter	Mediana	Analiza podstawowa: Wartości średnie wieku, wzrostu i wagi w populacji chorych z mutacją IDH1 z badania <i>ClarIDHy</i> . Scenariusz alternatywny: Mediany wieku, wzrostu i wagi w populacji chorych z mutacją IDH1 z badania <i>ClarIDHy</i> .	<i>EMA 2023</i>
Korekta połowy cyklu	Tak	alter	Nie	Analiza podstawowa: Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i wyników zdrowotnych. Wariant alter: Wariant bez korekty połowy cyklu.	<i>Wytyczne AOTMiT</i>

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego (tożsame z perspektywą wspólną) w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 19.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z RSS

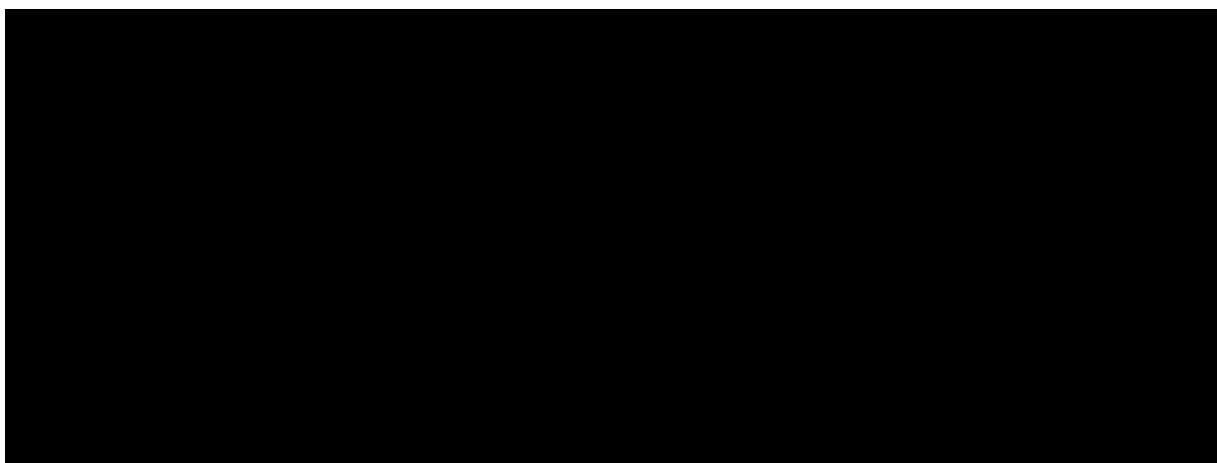
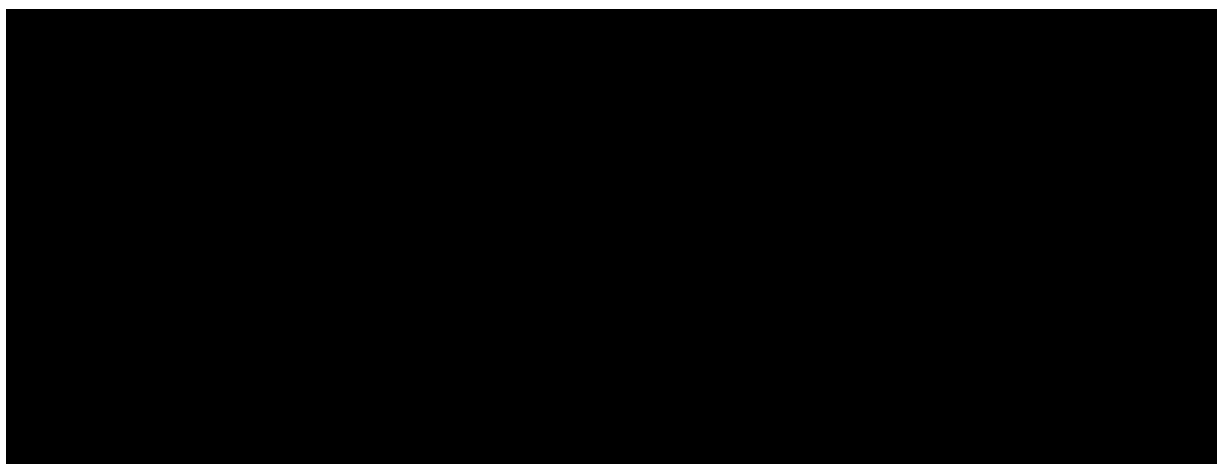


Tabela 20.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant bez RSS



Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), kosztów-efektywności (ICER) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego (tożsame z perspektywą wspólną) w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 21.
Wyniki analizy CUA – wariant z RSS

Kategoria	IWO	FOLFOX
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Wyniki inkrementalne		
Inkrementalny całkowity koszt różniący (PLN)		
Inkrementalna całkowita wartość QALY		
Inkrementalna całkowita wartość LY		
Wyniki ICUR/ICER		
ICUR (PLN/QALY)		
ICER (PLN/LY)		
Cena progowa leku Tibsovo® (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie QALY		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie LY		

Tabela 22.
Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS

Kategoria	IWO	FOLFOX
Wynik zdrowotny		
Całkowita wartość QALY		
Całkowita wartość LY		
Wyniki inkrementalne		
Inkrementalny całkowity koszt różniący (PLN)		
Inkrementalna całkowita wartość QALY		
Inkrementalna całkowita wartość LY		
Wyniki ICUR/ICER		
ICUR (PLN/QALY)	997 072,89	
ICER (PLN/LY)	747 124,58	
Cena progowa leku Tibsovo® (PLN)		

Kategoria	IWO	FOLFOX
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie QALY		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® wyznaczona na podstawie LY		

8.2. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tą technologią jest FOLFOX, który jest jednocześnie jedyną technologią refundowaną we wnioskowanym wskazaniu). Niemniej brak RCT bezpośrednio porównującego iwosydenib ze schematem FOLFOX nie jest równoznaczny z brakiem wiarygodnych dowodów skuteczności ani niemożnością oceny efektu leku. Skuteczność technologii potwierdza badanie ClarIDHy, na podstawie którego Europejska Agencja Leków (EMA) podjęła decyzję o rejestracji. Z kolei lukę dowodową względem polskiego komparatora w pełni uzupełniają bezpośrednie dane RWE (*Niger 2025*), wykazujące przewagę iwosydenibu. Choć badanie RWE nie zastępuje RCT i nie wyłącza literalnej przesłanki z art. 13, to umożliwia pełną ocenę względnej skuteczności w oparciu o całokształt dowodów naukowych. Dlatego konieczność kalkulacji ceny z art. 13 ma charakter stricte formalny – wynika wyłącznie z braku FOLFOX jako ramienia kontrolnego w badaniu rejestracyjnym, a nie z niemożności udowodnienia faktycznej wartości terapeutycznej technologii.

Tabela 23.

Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

Parametr	IWO	FOLFOX
Całkowity koszt (PLN)		
Koszt iwosydenibu (PLN)		
QALY		
Całkowity koszt (PLN / QALY)		
Cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® zgodna z art. 13 (PLN)		

Tabela 24.

Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

Parametr	IWO	FOLFOX
Całkowity koszt (PLN)		
Koszt iwosydenibu (PLN)		
QALY		
Całkowity koszt (PLN / QALY)		
Cena zbytu netto za opak. leku Tibsovo® zgodna z art. 13 (PLN)		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W tabelach (Tabela 25. i Tabela 26.) przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁶).

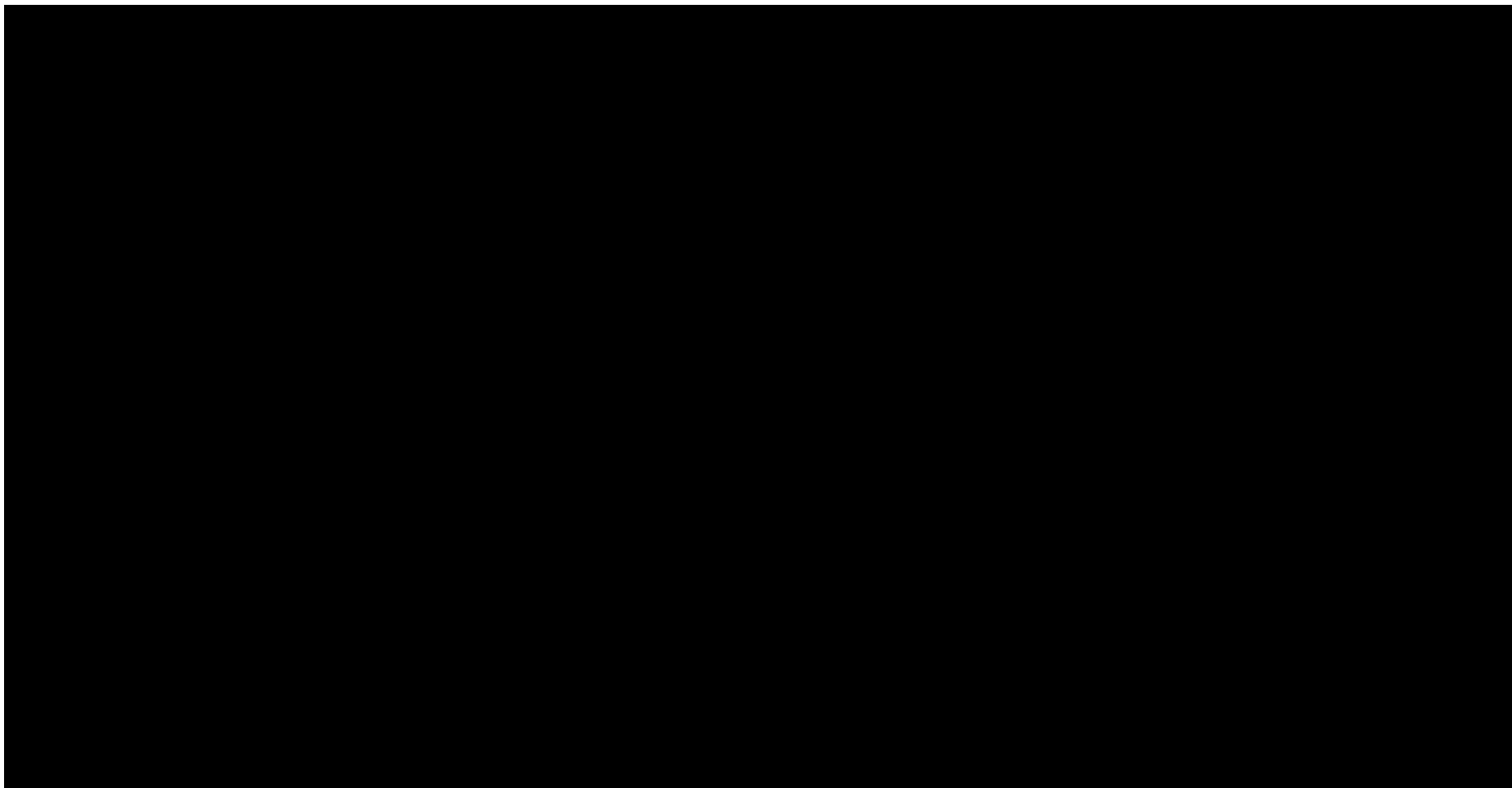
⁶ przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

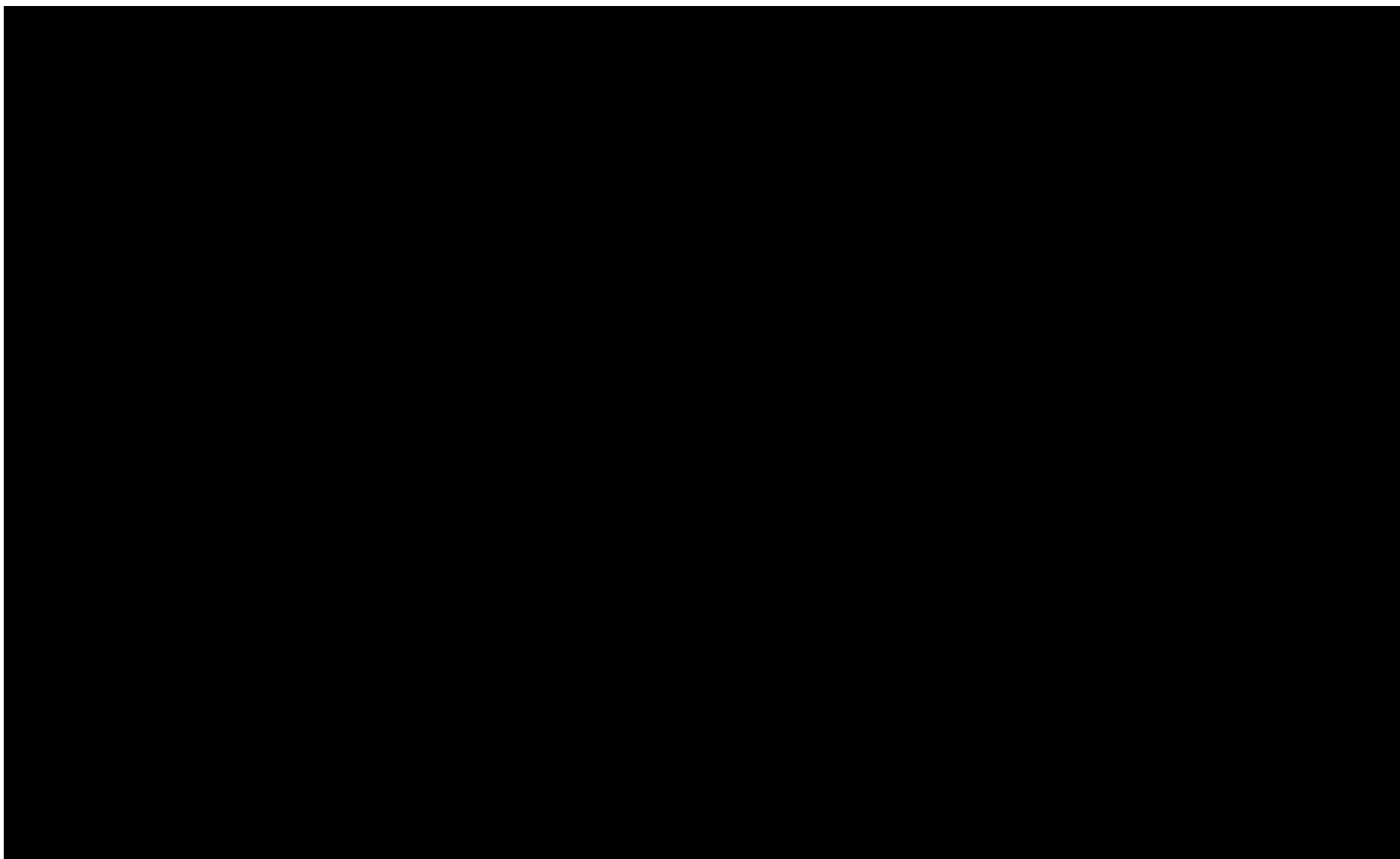
9.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 25.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania IWO vs FOLFOX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS





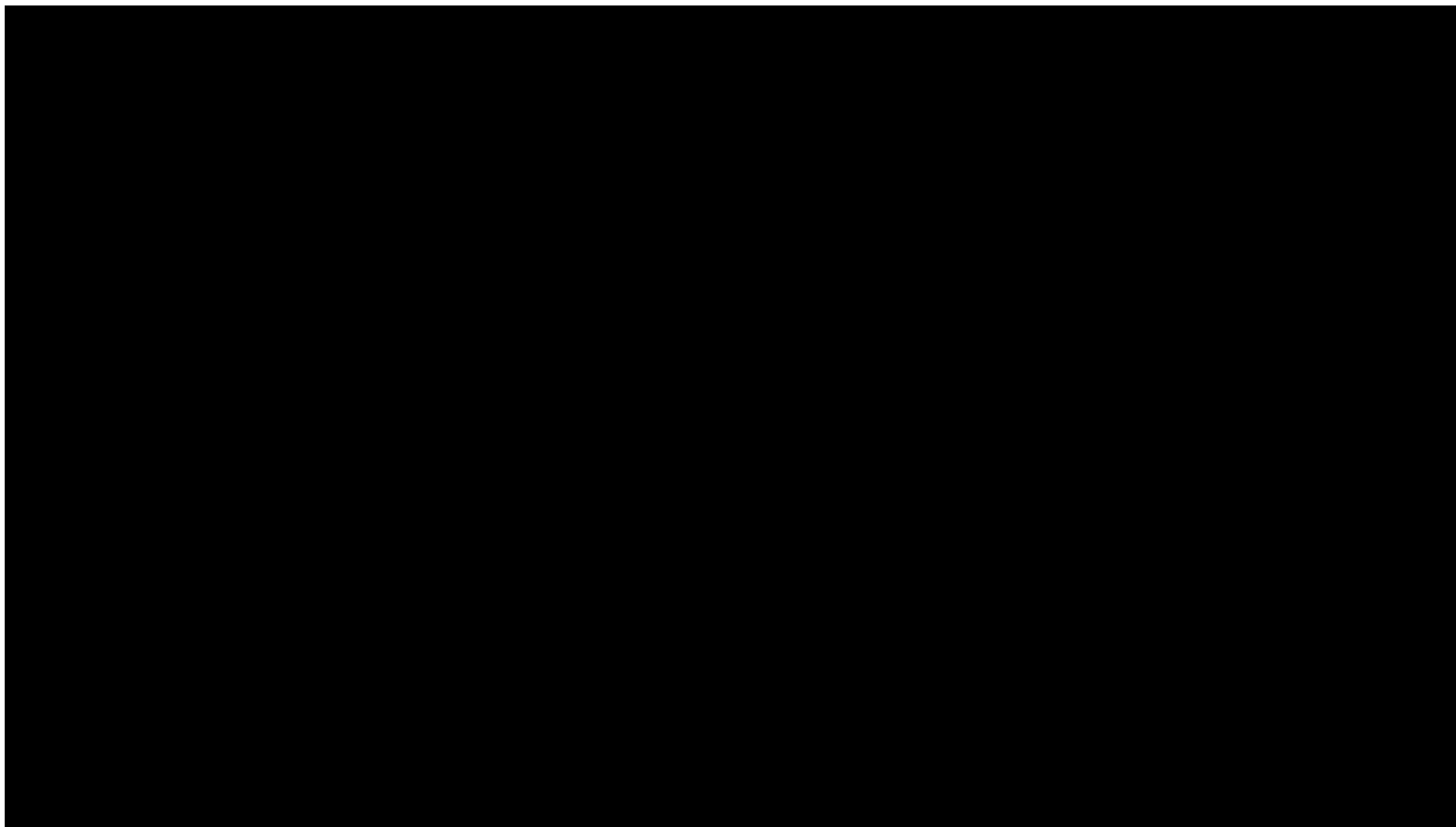


Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania IWO vs FOLFOX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS

	ICUR (PLN/QALY)
	997 072,89
	n/d
	n/d
	1 002 072,08
	1 358 710,61
	1 141 757,86
	997 077,82
	1 039 653,28
	1 003 186,45
	997 691,76
	995 302,64
	996 920,99
	997 528,60
	1 003 756,57
	996 559,68

		ICUR (PLN/QALY)
		997 072,89
		997 586,11
		997 530,54
		995 699,96
		998 013,57
		997 053,73
		997 092,05
		997 051,61
		997 083,87
		997 583,20
		997 098,88
		1 124 899,67
		730 688,39
		647 003,29
		1 380 866,13

	ICUR (PLN/QALY)
	997 072,89
	1 063 200,06
	961 746,92
	987 093,59
	1 007 669,58
	898 620,05
	941 021,66
	403 529,92
	1 012 849,92
	997 197,34
	948 449,46
	997 330,99
	1 002 863,73

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Wartość analizy podstawowej	SE	Parametr a	Parametr b	Źródło błędu standardowego	Źródła danych dla wartości parametru
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	Gamma	61,20	0,67	8 227,05	0,007	Fan 2024	EMA 2023
Wzrost (cm)	Gamma	166,20	16,62	100,00	1,66	10% z wartości podstawowej	
Waga (kg)	Gamma	74,20	7,42	100,00	0,74		
Powierzchnia ciała chorego (m2)	Gamma	1,85	0,19	100,00	0,02		
Odsetek mężczyzn	Beta	36,8%	3,5%	67,63	116,37	EMA 2023	EMA 2023
Użyteczność chorych w stanie PFS ON i PFS OFF (EQ-5D)	Beta	0,760	0,16	4,68	1,48	Chen 2024	PenTAG 2008
Użyteczność chorych w stanie PD (EQ-5D)	Beta	0,680	0,07	29,00	13,65		
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi w ramieniu IWO (EQ-5D)	Beta	-0,0004	0,00	100,04	-250 201,04	10% z wartości podstawowej	NICE Tibsovo
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi w ramieniu FOLFOX (EQ-5D)	Beta	-0,0005	0,00	100,05	-200 201,05		
Obniżka użyteczności związana z dożylnym podaniem leku (EQ-5D)	Beta	-0,025	0,00	102,53	-4 203,53	10% z wartości podstawowej	NICE Pomalidomid
Przerwanie dawki dla iwosydenibu	Beta						
Czas trwania przerwanej dawki dla IWO (dni)	Gamma						

Zmienna	Rozkład	Wartość analizy podstawowej	SE	Parametr a	Parametr b	Źródło błędu standardowego	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania schematu FOLFOX w szpitalu w ramach hospitalizacji 3-dniowej (PLN)	Gamma	3 170,42	317,04	100,00	31,70	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach NFZ, Macmillan 2024
Koszt hospitalizacji 1-dniowej związanej z założeniem pompy infuzyjnej do podawania schematu FOLFOX (PLN)	Gamma	725,39	72,54	100,00	7,25		
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podawaniem schematu FOLFOX (PLN)	Gamma	336,66	33,67	100,00	3,37		
Koszt kwalifikacji do leczenia IWO w programie lekowym (PLN)	Gamma	746,07	74,61	100,00	7,46	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie AOS, Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Koszt monitorowania leczenia IWO - 1. rok terapii (PLN)	Gamma	1 746,52	174,65	100,00	17,47		
Koszt monitorowania leczenia IWO - 2. i każdy kolejny rok terapii (PLN)	Gamma	726,84	72,68	100,00	7,27		
Koszt monitorowania leczenia schematem FOLFOX w skali roku (PLN)	Gamma	3 017,64	301,76	100,00	30,18	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie chemioterapia, Informator o umowach NFZ
Koszt monitorowania choroby po progresji - poza leczeniem (PLN)	Gamma	32,27	3,23	100,00	0,32	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie POZ, Zarządzenie AOS, Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, ESMO 2016
Koszt dnia opieki terminalnej (PLN)	Gamma	797,15	79,72	100,00	7,97	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ

Zmienna	Rozkład	Wartość analizy podstawowej	SE	Parametr a	Parametr b	Źródło błędu standardowego	Źródła danych dla wartości parametru
Czas trwania opieki terminalnej (dni)	Gamma	34,72	3,47	100,00	0,35	10% z wartości podstawowej	Miralles 2023, Jordan 2020
Koszt badania lekarskiego (PLN)	Gamma	154,99	15,50	100,00	1,55	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie POZ, Zarządzenie AOS, Informator o umowach NFZ
Koszt badania tomografii komputerowej (PLN)	Gamma	535,87	53,59	100,00	5,36	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, ESMO 2016
Koszt badań laboratoryjnych (PLN)	Gamma	131,98	13,20	100,00	1,32	10% z wartości podstawowej	Zarządzenie AOS, Informator o umowach NFZ, ESMO 2016
Koszt dobowego podania morfiny w leczeniu bólu po progresji choroby (PLN)	Gamma	1,15	0,12	100,00	0,01	10% z wartości podstawowej	ChPL MST Continus, Wykaz leków refundowanych
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu IWO w cyklu tygodniowym (PLN)	Gamma	11,38	1,14	100,00	0,11	10% z wartości podstawowej	EMA 2023
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FOLFOX w cyklu tygodniowym (PLN)	Gamma	178,17	17,82	100,00	1,78	10% z wartości podstawowej	Lamarca 2021

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora z RSS przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki z pozostałego wariantu można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.

Tabela 28.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

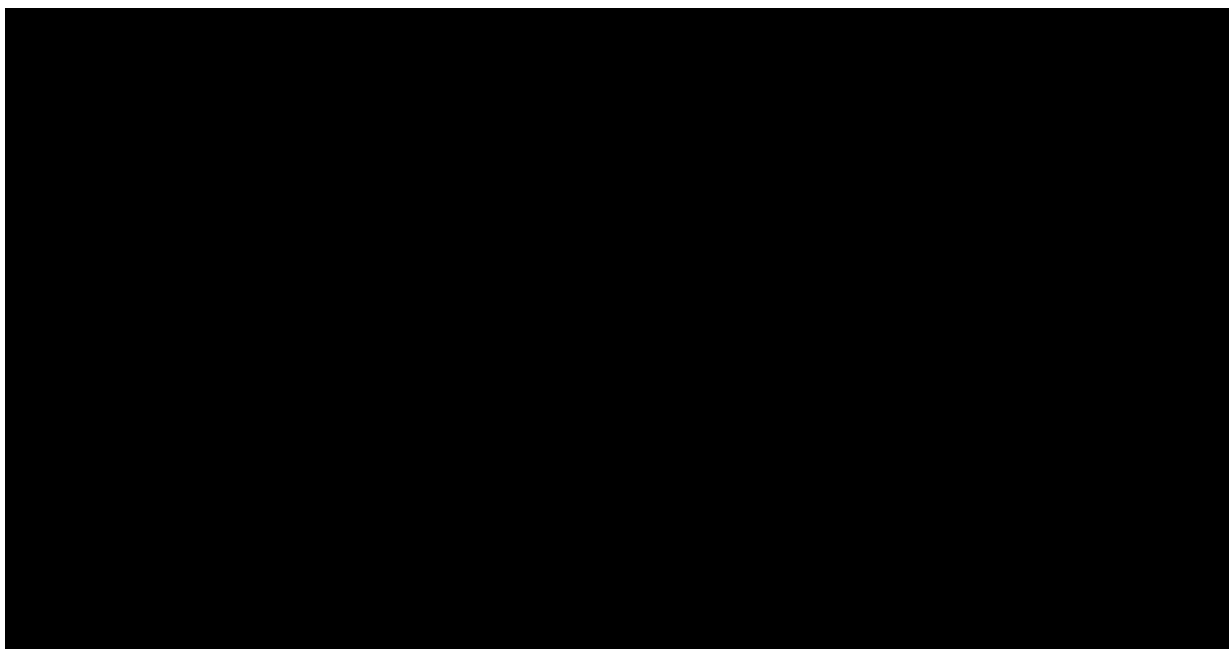
Kategoria	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)	ICUR (PLN/QALY)
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych rysunkach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

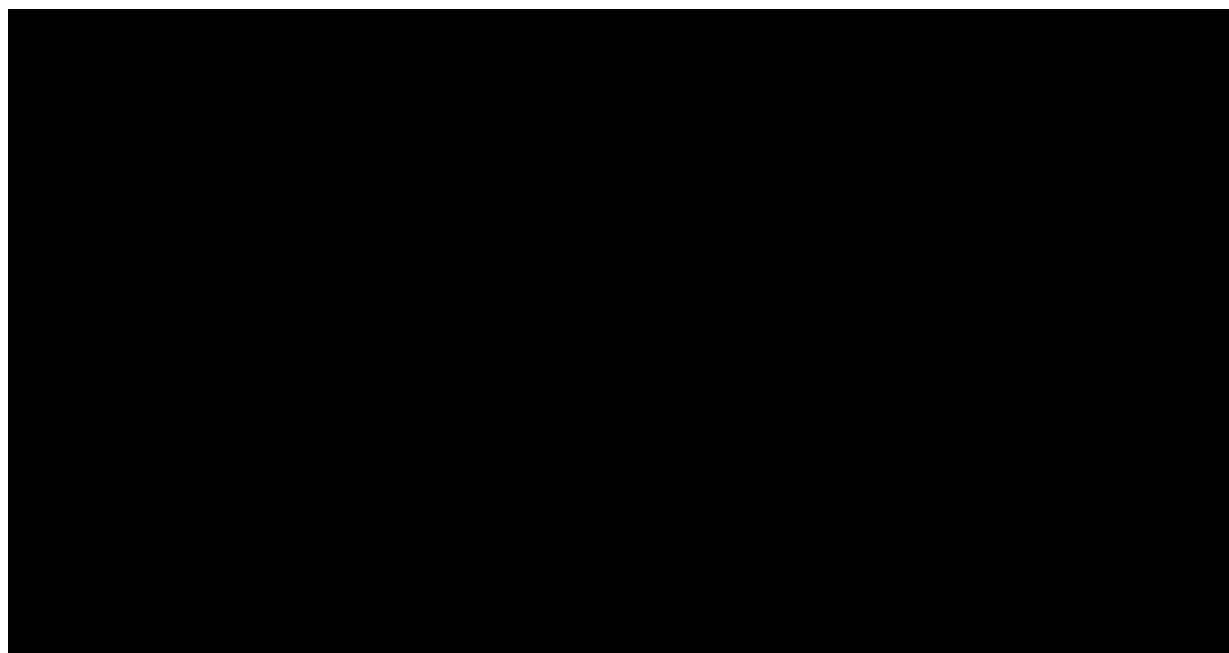
Rysunek 6.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS



Rysunek 7.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS



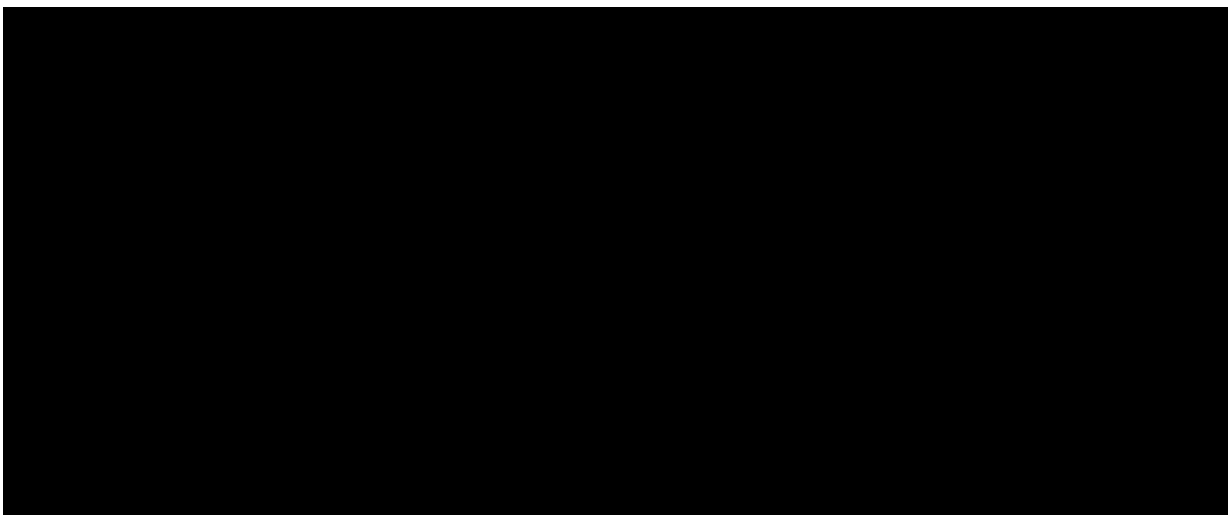
Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z RSS oraz w wariantcie bez RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności

244 821 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi 

.

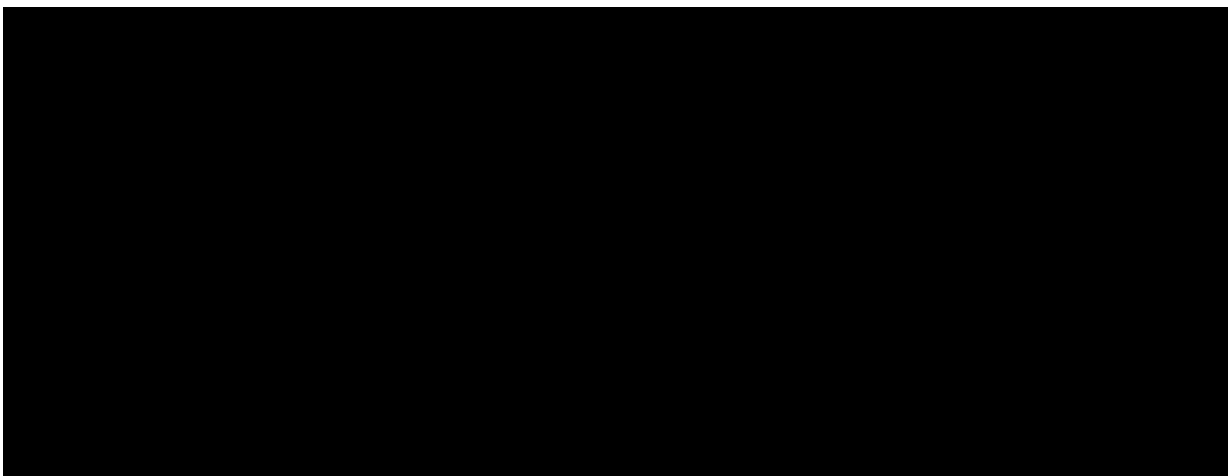
Rysunek 8.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem FOLFOX – wariant z RSS



Rysunek 9.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem FOLFOX – wariant bez RSS



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 8.2.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w wynikach całkowitych kosztów różniących / QALY). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono równanie (w ramach wszystkich ramion w modelach): odsetek chorych w stanie PFS ON + odsetek chorych w stanie PFS OFF + chorych w stanie PD + skumulowany odsetek zgonów = 1. W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione dla każdego cyklu modelu.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania niniejszego modelu farmakoekonomicznego z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego oraz weryfikacji raportów agencji HTA, odnaleziono 3 analizy ekonomiczne [NICE Tibsovo, Chen 2024, PBAC 2024], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Analiza ekonomiczna opisana w opracowaniu *NICE Tibsovo* została wykonana z perspektywy angielskiego płatnika publicznego dla komparatorów BSC i FOLFOX. Ze względu na brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących ivosydenib z FOLFOX, analiza ekonomiczna opiera się na wynikach porównania pośredniego na podstawie danych z badań *ClarIDHy* i *ABC-06*. Dokładne wyniki analizy oraz wartości kosztów i QALY odpowiadające wnioskowanej interwencji oraz jej komparatorom nie zostały upublicznione. Jednak wykazano, że w 20-letnim horyzoncie czasowym ivosydenib w porównaniu do BSC oraz FOLFOX osiąga wyniki ICER poniżej progu opłacalności. Ponadto w raporcie NICE Tibsovo uwzględniono stopień ciężkości choroby i przyjęcie wagi QALY zwiększonej o współczynnik 1,7.

Analiza ekonomiczna opisana w publikacji *Chen 2024* dotyczy oceny opłacalności stosowania ivosydenibu u wcześniej leczonych chorych z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1, w porównaniu z terapiami FOLFOX i 5-FU/LV. Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy tajwańskiego płatnika publicznego. W analizie wykazano brak efektywności kosztowej względem FOLFOX z perspektywy tajwańskiego płatnika publicznego, gdzie wartość ICUR wyniosła ok. 700 tys. PLN⁷/QALY w analizie podstawowej. Modelowanie oparto na danych z badań klinicznych *ClarIDHy*, *ABC-06* i *NIFTY*.

Analiza ekonomiczna ivosydenibu, przedstawiona w raporcie *PBAC 2024*, została przeprowadzona z perspektywy australijskiego płatnika publicznego w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Jako główny komparator przyjęto opiekę paliatywną/najlepsze leczenie wspomagające, natomiast jako komparator dodatkowy przyjęto schemat FOLFOX, który uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Modelowanie oparto na danych z badań klinicznych *ClarIDHy* oraz *ABC-06*. Wyniki analizy w zakresie całkowitych kosztów oraz wartości QALY odpowiadające wnioskowanej interwencji nie zostały upublicznione w raporcie.

[REDACTED]

⁷ uwzględniając kurs 0,1122 PLN = 1 TWD na dzień 10.02.2026.

Należy zaznaczyć, że dotychczasowe zestawienia ze schematem chemioterapeutycznym FOLFOX opierają się na porównaniu pośrednim, co wiąże się niepewnością oszacowań wynikającą z konieczności przyjęcia dodatkowych założeń dotyczących homogeniczności populacji. Niniejsza analiza została przygotowana w oparciu o najnowsze dane pochodzące z badania *Niger 2025* bezpośrednio porównujące obie technologie, co znacząco podnosi wiarygodność wnioskowania. Zatem ze względu na unikalny charakter danych RWE *Niger 2025*, niniejszą analizę należy traktować jako autonomiczne i najbardziej aktualne źródło informacji, a jej wyników nie powinno się bezpośrednio zestawiać z opracowaniami bazującymi na metodach pośrednich.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie krzywych PFS i OS, oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych, pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

Wyniki analizy skuteczności pochodzące z badania *Niger 2025* wykazały istotną statystycznie oraz klinicznie przewagę IWO nad leczeniem schematem FOLFOX/CAPOX – zarówno w ocenie PFS, jak i OS w populacji chorych na zaawansowany lub przerzutowy CCAR z mutacją IDH1 w 2. linii leczenia. Należy podkreślić, że przewagę IWO stwierdzono zarówno przed dopasowaniem chorych do grupy kontrolnej, jak i po dopasowaniu z zastosowaniem IPTW. W analizie zastosowano metodę dopasowania IPTW, na podstawie której autorzy

⁸ uwzględniając kurs 4,22 PLN = 1 EURO na dzień 25.02.2026.

badania stwierdzili porównywalność cech klinicznych obu grup, wykazując ich homogeniczność.

W celu walidacji wiarygodności prognozowanych parametrów skuteczności klinicznej, przeprowadzono analizę porównawczą wyników uzyskanych z modelowanych rozkładów (zastosowanych w ramieniu IWO) z danymi empirycznymi pochodzącymi z badania *Niger 2025*. Oszacowane wartości mediany przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia dopasowanych rozkładów do danych empirycznych potwierdzają poprawność przeprowadzonego modelowania, czego dowodzą wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Porównanie median PFS i OS z badania *Niger 2025* vs. dopasowania parametryczne

Ramie	Rozkład	Mediana (miesiące)	
		PFS	OS
IWO	Dane empiryczne <i>Niger 2025</i>	6,9	15,9
FOLFOX	Dane empiryczne <i>Niger 2025</i>	2,1	9,0

Bezpośrednie porównanie skuteczności stosowania IWO względem komparatora (FOLFOX) zaprezentowano na podstawie badania typu RWE, opartego na porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Mimo iż analiza ta nie została zaprojektowana jako randomizowane badanie kliniczne, jej wyniki uznano za najlepiej odzwierciedlające rzeczywistą skuteczność oraz profil bezpieczeństwa IWO w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Ewentualne przeprowadzenie porównania pośredniego w oparciu o wyniki badania *ABC-06* dla schematu FOLFOX byłoby obarczone wysokim ryzykiem błędu. W badaniu *ABC-06* nie oceniano statusu mutacji IDH1, co uniemożliwia potwierdzenie homogeniczności populacji względem populacji badanej w analizach dla IWO. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę fakt, iż obecność

mutacji IDH1 stanowi negatywny czynnik rokowniczy [*Analiza kliniczna*]. W konsekwencji porównywanie skuteczności IWO u chorych z mutacją IDH1 z wynikami leczenia chemioterapią w populacji bez określonego statusu mutacji wiązałoby się z istotnym ryzykiem braku porównywalności grup pod względem osiągniętych efektów leczenia, niezależnie od zastosowanej terapii.

Należy zatem podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne jakich można się spodziewać w rzeczywistej praktyce klinicznej.

12. Ograniczenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywności). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano wiele dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń, które wymieniono w rozdziale 5.1 oraz rozdziale 5.2.

Za podstawę niniejszej analizy, umożliwiającą odpowiednie wnioskowanie, uznano porównanie oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzących z badania *Niger 2025*. Pewne ograniczenie wyboru tego źródła stanowi fakt, że w analizie podstawowej krzywe PFS i OS dla analizowanych technologii wyznaczono w oparciu o grupę kontrolną leczoną wyłącznie w 2. linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że w przypadku refundacji produktu Tibsovo w ramach programu lekowego, oczekuje się, że wraz z upływem czasu i nasyceniem rynku, przeważająca większość populacji docelowej będzie otrzymywać przedmiotową terapię właśnie w 2. linii. Tym samym, profil chorych z badania *Niger 2025* odzwierciedla najbardziej prawdopodobną praktykę kliniczną.

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

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



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

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

Należy wskazać, że obecnie chemioterapie stosowane w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia nie posiadają rejestracji w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo, z wyjątkiem schematu FOLFOX, brak jest dowodów medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM) potwierdzających wpływ tych terapii na poprawę rokowania. Jednocześnie dostępne dane wskazują, że udokumentowana skuteczność kliniczna schematu FOLFOX jest niezadowalająca ($\Delta OS = 0,9$ mies.). Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, schemat FOLFOX nie jest uznawany za terapię właściwą u chorych ze stwierdzoną obecnością mutacji (w tym mutacji IDH1) i powinien być rozważany w populacji chorych bez stwierdzonych mutacji.

Natomiast ivosydenib jest doustną terapią celowaną dedykowaną dla chorych z mutacją IDH1 R132, stąd finansowanie leku Tibsovo® jest tak istotne w zdefiniowanej populacji. W przypadku jednostek chorobowych o niewielkiej liczbie alternatywnych metod leczenia kluczowe jest jak najszybsze udostępnianie nowych i skutecznych technologii, (takich jak ivosydenib) które pozwolą osiągnąć pożądaną stan zdrowia.

Finansowanie ivosydenibu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowej opcji terapeutycznej w leczeniu raka dróg żółciowych, która wpływa na znaczące (ponad dwukrotne) wydłużenie przeżycia (LYG) oraz przeżycia skorygowanego o zależną od zdrowia jakość życia (QALY), co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*]. W związku z rozszerzeniem spektrum terapeutycznego lekarze, którzy mogli dotychczas stosować jedynie chemioterapię, będą mogli również wykorzystać leczenie celowane z zastosowaniem ivosydenibu.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2 oraz weryfikację raportów agencji HTA. W wyniku odnaleziono 3 publikacje: *NICE Tibsovo*, *Chen 2024* oraz *PBAC 2024*. Szczegóły dotyczące analiz w odnalezionych publikacjach zostały przedstawione w rozdziale 11.2.

W zakresie przyjętej metodyki oraz założeń zaobserwowano wiele podobieństw względem analizy ekonomicznej opisywanej w niniejszym raporcie. Porównanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Porównanie metodyki i założeń uwzględnionych w odnalezionych analizach ekonomicznych oraz niniejszym raporcie

Komponent analizy	<i>NICE Tibsovo</i>	<i>Chen 2024</i>	<i>PBAC 2024</i>	Przeprowadzona analiza
Populacja	Dorośli z wcześniej leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCAR z mutacją IDH1 R132	Dorośli z wcześniej leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCAR z mutacją IDH1 R132	Dorośli z wcześniej leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCAR z mutacją IDH1 R132	Dorośli z wcześniej leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym CCAR z mutacją IDH1 R132
Interwencja	Iwosydenib	iwosydenib	iwosydenib	iwosydenib
Komparator	FOLFOX (oksypłatyna 85 mg/m ² , folinian wapnia (350 mg), fluorouracyl 400 mg/m ² i fluorouracyl w formie infuzji 2400 mg/m ²); BSC	FOLFOX (oksypłatyna 85 mg/m ² , kwas folinowy (175 lub 350 mg), fluorouracyl 400 mg/m ² i fluorouracyl w formie infuzji 2400 mg/m ²); 5-FU/LV (leukoworyna 400 mg/m ² i fluorouracyl 2400 mg/m ²)	BSC – komparator główny, FOLFOX – komparator dodatkowy	FOLFOX (oksypłatyna 85 mg/m ² , kwas folinowy (175 lub 350 mg), fluorouracyl 400 mg/m ² i fluorouracyl w formie infuzji 2400 mg/m ²)
Technika analityczna	CUA, CEA	CUA, CEA	CUA, CEA	CUA, CEA
Typ modelu	model podzielonego przeżycia	model podzielonego przeżycia	model podzielonego przeżycia	model podzielonego przeżycia
Wynik zdrowotny	QALY/ LY	QALY/ LY	QALY/ LY	QALY/ LY
Horyzont czasowy	20-letni	10-letni	10-letni	39-letni
Długość cyklu	1 tydzień	1 miesiąc	1 tydzień	1 tydzień

Komponent analizy	NICE Tibsovo	Chen 2024	PBAC 2024	Przeprowadzona analiza
Korekcja połowy cyklu	nie	b/d	b/d	tak
Kategorie kosztowe	koszty podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia terminalnego	koszty podania leku, koszty diagnostyki, koszty usług medycznych, koszty administracyjne, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia terminalnego	Koszty podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia terminalnego
Stopy dyskontowe	3,5% dla kosztów i dla wyniku zdrowotnego	3% dla kosztów i dla wyniku zdrowotnego	b/d	5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych
Próg opłacalności (PLN ⁹)	146 727	350 777	b/d	244 821
Stany modelu	stan wyjściowy (przed rozpoczęciem leczenia), przed progresją (w trakcie leczenia), przed progresją (poza leczeniem), po progresji (w trakcie leczenia), po progresji (poza leczeniem), zgon	bez progresji, po progresji, zgon	bez progresji, po progresji, zgon	wolny od progresji, aktywna terapia (PFS ON), wolny od progresji, poza terapią (PFS OFF), progresja choroby (PD), zgon (ZGON)
Źródła danych klinicznych skuteczności leczenia	ClarIDHy (IWO, BSC), ABC-06 (FOLFOX)	ClarIDHy (IWO), ABC-06 (FOLFOX), NIFTY (5-FU/LV)	ClarIDHy (IWO, BSC), ABC-06 (FOLFOX)	Niger 2025 (IWO, FOLFOX)
Uwzględniany efekt terapeutyczny	OS, PFS, ToT	OS, PFS	OS, PFS	OS, PFS

Jak wynika z powyższej tabeli, kluczowym czynnikiem wyróżniającym niniejsze modelowanie na tle innych zidentyfikowanych analiz ekonomicznych jest źródło danych klinicznych. Zatem, zasadniczą zaletą przedłożonego modelu jest bezpośrednie oparcie o aktualną publikację typu RWE, co pozwoliło uniknąć ograniczeń związanych z modelowaniem na podstawie porównań pośrednich.

⁹ wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z euro przy kursie 0,1198 PLN = 1 TWD; 4,8913 PLN = 1GBP na dzień 14.10.2025.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na raka dróg żółciowych,
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 31.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	Cholangiocarcinoma*	25 980
#2	Cholangiocellular OR "bile duct" OR hepatobiliary OR biliary OR Klatskin*	246 753
#3	Carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR adenoma* OR neoplasm* OR cystadenocarcinoma	4 985 432
#4	#2 AND #3	97 361
#5	#1 OR #4	105 310
#6	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	54 288
#7	#5 AND #6	117

Data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2026

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

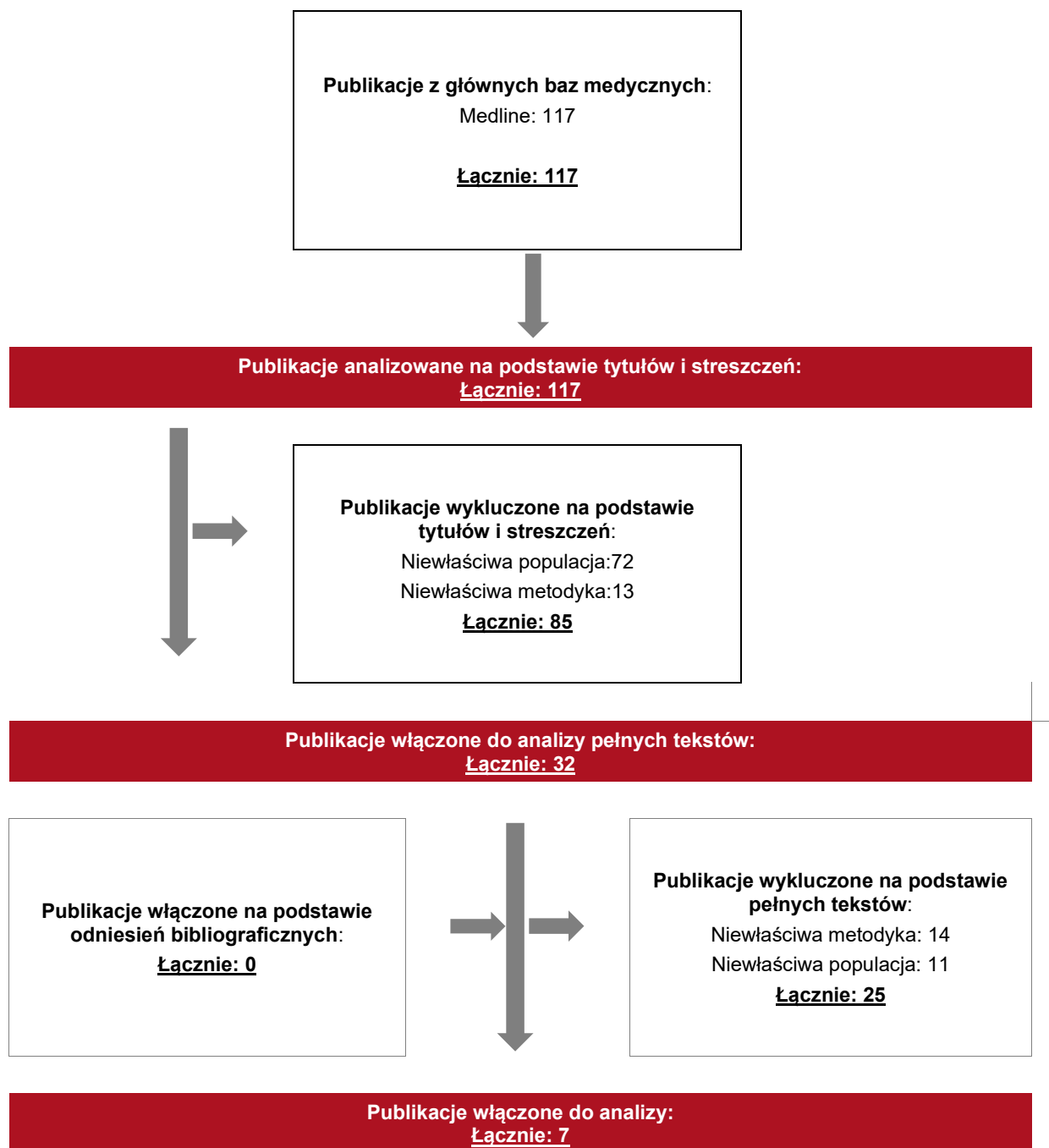
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 10.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 117 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Pickard 2016*, *Tsukiyama 2017*, *Iskedjian 2020*, *Kashiwa 2022*, *McCarthy 2023*, *Kashiwa 2024*, *Ekstrom 2025*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione z powodu niewłaściwej metodyki lub populacji.

W publikacji *Pickard 2016* analizowano obciążenie związane z jedenastoma rodzajami zaawansowanych nowotworów. Jakość życia 50 pacjentów z rakiem dróg żółciowych oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Autorzy przedstawili wartości użyteczności dla stanu podstawowego pacjentów.

W publikacji *Tsukiyama 2017* opisano analizę kosztów-efektywności dla schematu leczenia gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w porównaniu do samej gemcytabiny w terapii zaawansowanego raka dróg żółciowych w Japonii. Wartości użyteczności, uzyskane z użyciem kwestionariusza EQ-5D, przypisano stanom: w progresji oraz bez progresji. Analizę przeprowadzono w 36-miesięcznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego.

W publikacji *Iskedjian 2020* autorzy oceniali jakość życia pacjentów onkologicznych w Arabii Saudyjskiej. W celu oszacowania wartości użyteczności zastosowano metodę TTO. W badanej grupie określono te wartości dla stanu podstawowego pięciu pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona w publikacji *Kashiwa 2022* dotyczy porównania skuteczności potrójnej terapii (gemcytabina, cisplatyna i S-1) z terapią podwójną (gemcytabina i cisplatyna) w leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Autorzy wyróżnili dwa stany u pacjentów: przed progresją oraz po progresji. Analiza została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy japońskiego płatnika opieki zdrowotnej.

W publikacji *McCarthy 2023* opisano analizę kosztów-efektywności pembrolizumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem u wcześniej leczonych pacjentów z nowotworami litymi o potwierdzonej niestabilności mikrosatelitarnej. Jakość życia oceniono przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D-3L, a wartości użyteczności wyznaczono na podstawie brytyjskiego zestawu wartości. Dla 22 pacjentów z rakiem dróg żółciowych określono wartości odpowiadające stanowi zdrowia przed progresją choroby oraz po jej wystąpieniu.

Analiza kosztów-efektywności przedstawiona w publikacji *Kashiwa 2024* zawiera porównanie efektywności leczenia z użyciem gemcytabiny i cisplatyny w skojarzeniu z S-1 (tegafur, gimeracyl, oteracyl potasu), durwalumabem lub pembrolizumabem jako potrójnej terapii pierwszego rzutu w zaawansowanym raku dróg żółciowych. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy japońskiego płatnika opieki zdrowotnej. Do oceny jakości życia autorzy wykorzystali użyteczności opublikowane w pracy *Tsukiyama 2017*.

Publikacja *Ekstrom 2025* przedstawia wyniki obserwacji dotyczące jakości życia pacjentów poddanych operacji z powodu raka wątroby, trzustki lub dróg żółciowych. Wartości użyteczności dla stanu podstawowego pacjentów z rakiem dróg żółciowych uzyskano z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych	Kohorta badanych
Ekstrom 2025	EQ-5D-5L	operowalny nowotwór złośliwy dróg żółciowych	0,93	0,070 (SD)	8	wiek > 18 lat
McCarthy 2023	EQ-5D-3L	przed progresją	0,8	n/d	22	średni wiek 59 lat, kobiety 40,9%, badanie kliniczne KEYNOTE-158
		po progresji	0,7	n/d		
Kashiwa 2022	EQ-5D	nieoperowalny zaawansowany nowotwór dróg żółciowych przed progresją	0,550	n/d	28	wiek > 20 lat
		nieoperowalny zaawansowany nowotwór dróg żółciowych po progresji	0,541	n/d	23	
Iskedjian 2020	TTO	n/d	0,508	0,142 (SEM)	5	wiek > 18 lat
Pickard 2016	EQ-5D	n/d	0,78	0,160 (SD)	50	średni wiek 60,5 (SD, 12,6)
Tsukiyama 2017/ Kashiwa 2024*	EQ-5D	PF	0,69	0,120 (SD)	n/d	wiek > 20 lat
		PD	0,71	0,130 (SD)	n/d	

*dane EQ-5D przedstawione w publikacji *Kashiwa 2024* są zgodne z wynikami zawartymi w pracy *Tsukiyama 2017*, co wynika z faktu, że autorzy *Kashiwa 2024* oparli swoje analizy na ustaleniach zawartych w *Tsukiyama 2017*

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na raka dróg żółciowych;
- **interwencja:** iwosydenib;
- **komparatory:** FOLFOX (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, leukoworyna);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 33.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	2 130 198	146 059
#2	ivosidenib OR Tibsovo OR "AG-120" OR "AG120" OR "ag-120"	441	114
#3	#1 AND #2	16	7

Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2026

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Tibsovo	3
2	ivosidenib	6

Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2026

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

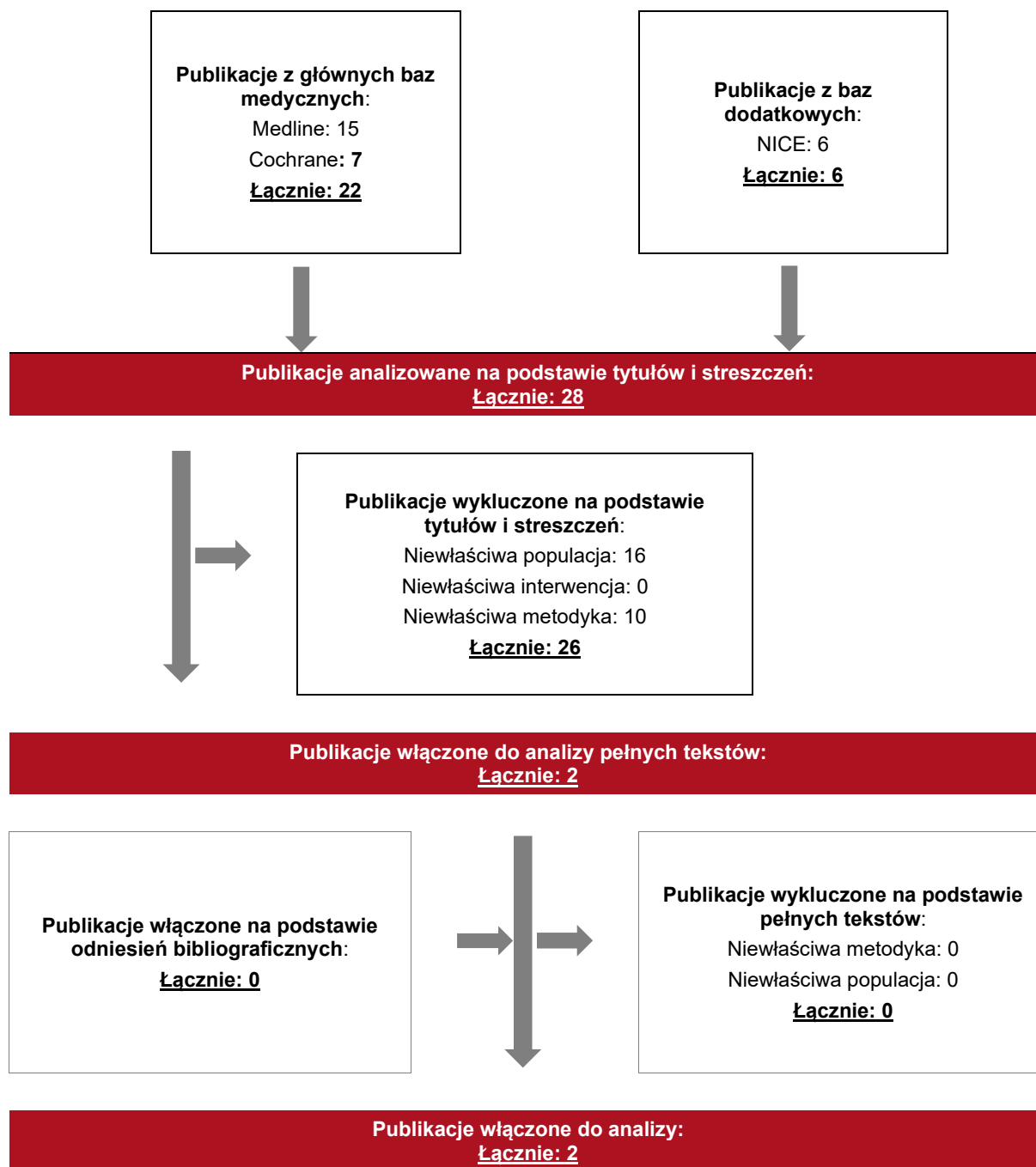
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 11.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 18 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 15 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 7 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 2 analizy ekonomiczne. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Analiza przeżycia

15.3.1. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych

[Redacted text block]

Tabela 35.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

Tabela 36.

[illegible]

[REDACTED]

15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 38.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 8.2.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1

¹¹ Do obliczeń wykorzystano wbudowaną funkcję MS Excel ROZKŁ.GAMMA

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.2.
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 8.2.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: ⊗ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊗ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	23
Tabela 2. Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej OS dla ramienia IWO	26
Tabela 3. Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej PFS dla ramienia IWO	27
Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej OS z badania <i>Niger 2025</i> dla ramienia FOLFOX.....	29
Tabela 5. Wartości kryteriów informacyjnych dla dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej PFS z badania <i>Niger 2025</i> dla ramienia FOLFOX.....	30
Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	33
Tabela 7. Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w zależności od terapii	33
Tabela 8. Koszt za 1 punkt dla kategorii kosztowych (PLN).....	37
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa leku Tibsovo® (PLN)	39
Tabela 10. Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	39
Tabela 11. Koszt świadczeń w ramach podania chemioterapii	41
Tabela 12. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	42
Tabela 13. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (PLN)	43
Tabela 14. Koszty leczenia w cyklu zdarzeń niepożądanych dla terapii uwzględnionych w analizie (PLN).....	44
Tabela 15. Koszt monitorowania po progresji choroby (stan PD).....	48
Tabela 16. Koszty różniące w analizie podstawowej – podsumowanie (PLN).....	49

Tabela 17. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	52
Tabela 18. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	61
Tabela 19. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z RSS	64
Tabela 20. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant bez RSS	64
Tabela 21. Wyniki analizy CUA – wariant z RSS	65
Tabela 22. Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS	65
Tabela 23. Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS	67
Tabela 24. Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS	68
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania IWO vs FOLFOX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS	70
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania IWO vs FOLFOX w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS	73
Tabela 27. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	77
Tabela 28. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	80
Tabela 29. Porównanie median PFS i OS z badania <i>Niger 2025</i> vs. dopasowania parametryczne	86
Tabela 30. Porównanie metodyki i założeń uwzględnionych w odnalezionych analizach ekonomicznych oraz niniejszym raporcie	92

Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	96
Tabela 32. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	100
Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	102
Tabela 34. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	102
Tabela 35. [REDACTED] [REDACTED]	106
Tabela 36. [REDACTED] [REDACTED]	107
[REDACTED]	107
Tabela 38. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	108

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie podstawowej	24
Rysunek 2. Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia IWO	26
Rysunek 3. Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania <i>Niger 2025</i> dla ramienia IWO	28
Rysunek 4. Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia całkowitego (OS) z badania <i>Niger 2025</i> dla ramienia FOLFOX.....	29
Rysunek 5. Zestawienie funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej KM dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania <i>Niger 2025</i> dla ramienia FOLFOX.....	31
Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS	81
Rysunek 7. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS	81
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem FOLFOX – wariant z RSS	82
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem FOLFOX – wariant bez RSS	82
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	97
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	104

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AMMF 2022	AMMF the Cholangiocarcinoma Charity, <i>Folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX) for biliary tract cancers</i> , European Cholangiocarcinoma Network COST ACTION CA18122
Analiza kliniczna	<i>Tibsovo® (ivosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2026
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Tibsovo® (ivosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2026
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	<i>Tibsovo® (ivosydenib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych z mutacją IDH1 R132. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2026
Ara 2010	Ara R. i Brazier J.E., <i>Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice</i> . Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18
AusPAR 2023	Australian Public Assessment Report for Tibsovo Active ingredient: Ivosidenib, Sponsor: Servier Laboratories (Aust) Pty Ltd, PM-2022-02134-1-4, FINAL – 3 October 2023
Chen 2024	Chen K.-A., Huang W.-M., Chen E.Y.-T., i in., <i>Cost-effectiveness of ivosidenib versus chemotherapy for previously treated IDH1-mutant advanced intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan</i> , „BMC Cancer” t. 24 nr 1 (2024)
ChPL Tibsovo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tibsovo®
ChPL MST Continus	Charakterystyka Produktu Leczniczego MST Continus
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	[Redacted]
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2024 r.
Diagram PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 17.03.2026 r.)
Ekstrom 2025	Ekstrom A., Fomichov V., Bjornsson B., i in., <i>Health-related quality of life in patients undergoing hepato-pancreato biliary cancer surgery: A prospective follow-up study</i> , „Surgery Open Science” t. 27 (2025)
EMA 2023	European Medicines Agency Sciencemedicines Health, Assessment report Tibsovo International non-proprietary name: ivosidenib, Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000, 3 February 2023 EMA/173654/2023
ESMO 2016	Valle J.W., Borbath I., Khan S.A. i in., <i>Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016
Fan 2024	Fan B., Abou-Alfa G.K., Zhu A.X., i in., <i>Pharmacokinetics/pharmacodynamics of ivosidenib in advanced IDH1-mutant cholangiocarcinoma: findings from the phase III ClarIDHy study</i> , „Cancer Chemotherapy and Pharmacology” t. 93 nr 5 (2024),

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Guyot 2012	Guyot P., Ades A., Ouwens M.J., Welton N.J., <i>Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves</i> , „BMC Medical Research Methodology” t. 12 nr 1 (2012),
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 14.01.2026)
Iskedjian 2020	Iskedjian M., De Vol E., Elshenawy M., Bazarbashi S., <i>Elicitation of Health Utilities in Oncology in the Kingdom of Saudi Arabia</i> , „JCO Global Oncology” nr 6 (2020),
Jordan 2020	Jordan R.I., Allsop M.J., ElMokhallalati Y. i in., <i>Duration of palliative care before death in international routine practice: a systematic review and meta-analysis</i> . BMC Med. 2020 Nov 26;18(1):368
Kashiwa 2022	Kashiwa M., Matsushita R., <i>Model-based cost-utility analysis of gemcitabine, cisplatin, and S-1 as triple therapy for advanced biliary tract cancer</i> , „International Journal of Clinical Pharmacy” t. 45 nr 4 (2023),
Kashiwa 2024	Kashiwa M., Maeda H., <i>Comparative Cost-Effectiveness of Gemcitabine and Cisplatin in Combination with S-1, Durvalumab, or Pembrolizumab as First-Line Triple Treatment for Advanced Biliary Tract Cancer</i> , „Journal of Gastrointestinal Cancer” t. 55 nr 4 (2024), DOI: 10.1007/s12029-024-01106-7, https://link.springer.com/10.1007/s12029-024-01106-7 .
Lamarca 2021	Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., i in., <i>Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial</i> , „The Lancet. Oncology” t. 22 nr 5 (2021), DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
Macmillan 2024	Macmillan Cancer Support, FOLFOX, https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/folfox (data dostępu: 17.03.2026)
McCarthy 2023	McCarthy G., Young K., Madin-Warburton M., i in., <i>Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK</i> , „Journal of Medical Economics” t. 27 nr 1 (2024)
Miralles 2023	Miralles M., Muller M., Borg C. i in., <i>Impact of Early Palliative Care on End of life in patients with Advanced Biliary Tract Cancer</i> . Journal of Pharmacy and Pharmacology Research 7 (2022): 1-11.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
NICE Pomalidomid	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Single Technology Appraisal. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985] Committee papers</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers (data dostępu: 17.03.2026 r.)
NICE Tibsovo	Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation after at least 1 therapy [ID6164]; Committee Papers; National Institute for Health and Care Excellence 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/ta948/evidence/committee-papers-pdf-13304665981 (data dostępu: 10.03.2026 r.)
Niger 2025	Niger M., Rimini M., Castet F., i in., <i>Ivosidenib for IDH1-Mutant Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Insights From a Multicenter Real-World Study</i> , „Liver International” t. 45 nr 9 (2025)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Oh 2025	Oh D.Y., He A.R., Qin S. i in., Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study, <i>Journal of Hepatology</i> 2025. :10
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
PBAC 2024	IVOSIDENIB Tablet 250 mg, Tibsovo®, Servier Laboratories Aust. Pty. Ltd., Public Summary Document – July 2024 PBAC Meeting
PenTAG 2008	Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), <i>Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation</i> , 2008, https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/documents/renal-cell-carcinoma-sunitinib-assessment-report2 (data dostępu: 30.07.2026 r.)
Pickard 2016	Pickard A.S., Jiang R., Lin H.-W., i in., <i>Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer</i> , „Clinical Therapeutics” t. 38 nr 4 (2016)
Program lekowy B.5	Program lekowy „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (icd-10: c22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” regulowany załącznikiem B.5 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 27.07.2026)
Tsukiyama 2017	Tsukiyama I., Ejiri M., Yamamoto Y., i in., <i>A Cost-Effectiveness Analysis of Gemcitabine plus Cisplatin Versus Gemcitabine Alone for Treatment of Advanced Biliary Tract Cancer in Japan</i> , „Journal of Gastrointestinal Cancer” t. 48 nr 4 (2017)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 września 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz.U. 2025 poz. 1461
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie AOS	Zarządzenie nr 77/2026/DSOZ z dnia 23 lipca 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 16/2026/DGL z dnia 9 lutego 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 46/2026/DSOZ z dnia 30 kwietnia 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie POZ	Zarządzenie nr 69/2026/DSOZ z dnia 22 lipca 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna.
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 75/2026/DGL z dnia 23 lipca 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe