



IGNORANTIA NOCET

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

Uzupełnienie analiz HTA

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

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

Warszawa, 07.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto dla produktu leczniczego **Tibsovo® (ivosidenib)** w ramach programu lekowego **B.5 Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)**, znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTMiT: PLR.4500.463.2026.18.DWI; 02.06.2026.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo otrzymane 22 lipca 2026 roku, znak sprawy OTAD.4131.11.2026, dotyczące niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją:

- **Tibsovo, ivosidenibum, tabletki powlekane, 250 mg, 60 tabl., GTIN: 03664898120737,**

w ramach programu lekowego B.5 „*Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)*” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345), Servier Polska Sp. z o.o. będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OTAD.4131.11.2026 dot. analizy HTA dla leku Tibsovo®.

Uwaga Agencji

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

- a) Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie wskazał daty przeprowadzenia wyszukiwania wytycznych refundacyjnych. Nie jest możliwe zweryfikowanie, czy informacje wykorzystane w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku. Ponadto względem daty złożenia wniosku, tj. 30.03.2026 w analizach nie uwzględniono następujących wytycznych refundacyjnych: irlandzkich NCPE z marca 2025, duńskich Medicinradet z września 2025.
- b) Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie wskazał daty przeprowadzenia wyszukiwania wytycznych klinicznych. W konsekwencji nie jest możliwe zweryfikowanie, czy informacje wykorzystane w analizach były aktualne na dzień złożenia wniosku. Ponadto względem daty złożenia wniosku, tj. 30.03.2026 w analizach nie uwzględniono następujących wytycznych: amerykańskich NCCN z 10 marca 2026 r.,

Dodatkowo zwracamy się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie w analizach najnowszej rekomendacji refundacyjnej CDA-AMC z kwietnia 2026, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Zwracamy się z uprzejmą prośbą o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

- c) Wyjaśnienie: W ramach AE wnioskodawca określił datę przeprowadzenia przeglądów badań do oceny jakości życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą na 19.01.2026 r., podczas gdy wniosek refundacyjny został złożony w dniu 30.03.2026 r. Przegląd powinien zostać zaktualizowany na dzień złożenia wniosku refundacyjnego oraz proszę o uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku.
- d) Wyjaśnienie: Proszę o aktualizację zarządzeń DGL znajdujących się w analizie ekonomicznej. W analizie wykorzystano nieaktualne zarządzenia.
- e) Wyjaśnienie: W ramach AE wnioskodawca uwzględnia Ustawę o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), mimo iż aktualnie obowiązuje Ustawa o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [...] (Dz.U. 2026 poz. 253).
- f) Wyjaśnienie: Proszę o aktualizację wycen punktowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej, tak aby były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, w oparciu o najbardziej aktualne umowy świadczeniodawców z NFZ np. w analizie ekonomicznej w kosztach podania koszt punktu za hospitalizację związaną z wykonaniem programu wynosi 1,81 zł, natomiast wycena punktu w lipcu 2025 wrosła do 1,87 zł.

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę, załączone analizy zostały zaktualizowane na dzień złożenia uzupełnienia (tj. 07.08.2026 r.) poprzez:

- a) Aktualizację wyszukiwania wytycznych refundacyjnych wraz ze wskazaniem dat wyszukiwania wytycznych. Zgodnie z prośbą Analityków Agencji uwzględniono wytyczne irlandzkie NCPE z marca 2025 r., duńskie Medicinradet z września 2025 r. oraz kanadyjskie CDA-AMC z kwietnia 2026 r.
- b) W ramach Analizy problemu decyzyjnego uwzględniono wytyczne kliniczne opublikowane po pierwotnej dacie przeszukania wytycznych, w tym wskazane w uwadze Analityków Agencji wytyczne NCCN 2026.
- c) Przegląd badań do oceny jakości życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych został zaktualizowany oraz uwzględniony w uzupełnionej analizie.
- d) Analiza ekonomiczna została zaktualizowana poprzez uwzględnienie najnowszych danych DGL. Ponadto dokonano aktualizacji zarządzeń DSOZ w celu zachowania spójności raportu.
- e) W ramach AE uwzględniono aktualnie obowiązującą Ustawę o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [...] (Dz.U. 2026 poz. 253).
- f) Wyceny punktowe w analizie ekonomicznej zostały zaktualizowane zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, w oparciu o najbardziej aktualne umowy świadczeniodawców z NFZ za 2026 r.

Dodatkowo uwzględniono aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

Uwaga Agencji

2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym ivosydenib obejmuje leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka róg żółciowych z mutacją IDH1 R132 u pacjentów leczonych co najmniej jedną linią systemowej terapii.

Wnioskodawca jako terapie opcjonalne wskazuje jedynie schemat FOLFOX powołując się na aktualną praktykę kliniczną. Informacje zawarte w wytycznych ESMO 2025 oraz NCCN 2026 wskazują, że schematem, który można zastosować w przypadku, gdy nie ma możliwości leczenia schematem FOLFOX (np. w przypadku wcześniejszego narażenia na oksaliplatynę) jest schemat FOLFIRI. W związku z powyższym, pacjenci we wnioskowanym wskazaniu jako alternatywną technologię mogą otrzymać również wymieniony schemat leczenia.

Uwzględnienie wymienionych wyżej technologii alternatywnych dotyczy analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

Odpowiedź Wnioskodawcy

Opis wytycznych klinicznych oraz analiza refundacyjna w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego uwzględniają w opisach schemat FOLFIRI. Nie uznano jednak za zasadne uwzględnienie tego schematu jako odrębnego podstawowego komparatora dla ocenianej interwencji.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej technologii powinna być w pierwszej kolejności aktualna praktyka medyczna, tj. sposób postępowania, który w praktyce klinicznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Przy wyborze komparatora należy zatem uwzględnić nie tylko możliwość zastosowania danej technologii wynikającą z wytycznych klinicznych, lecz również jej rzeczywiste miejsce w praktyce klinicznej w Polsce.

Polskie wytyczne kliniczne, stanowiące podstawowe źródło informacji o standardach postępowania w warunkach krajowych, nie wymieniają schematu FOLFIRI jako zalecanej opcji leczenia chorych na zaawansowanego raka dróg żółciowych. Podstawowym schematem chemioterapii stosowanym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia pozostaje schemat FOLFOX. Wytyczne wskazują również, iż obecnie brakuje danych z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych wśród populacji kaukaskiej, które uzasadniałyby zastosowanie w drugiej linii leczenia chemioterapii innej niż FOLFOX [Wytyczne Polskie 2025¹].

Wskazanie schematu FOLFIRI w wytycznych ESMO 2025 oraz NCCN 2026 ma charakter **warunkowy**. Schemat ten może być rozważony w szczególnych sytuacjach klinicznych, gdy zastosowanie oksaliplatyny nie jest możliwe, np. z powodu wcześniejszej ekspozycji na związki platyny (cisplatyna

¹ Krzakowski M., Potemski P., Grąt M., i in., Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych, Onkol Prakt Klin Edu 2025;11(2): 79-98

w 1. linii) i wynikających z niej nieakceptowalnych działań niepożądanych, tj. neuropatii obwodowej. Schemat FOLFIRI nie jest zatem przedstawiany jako równorzędny, rutynowo stosowany standard leczenia całej populacji objętej wnioskiem, lecz jako opcja dla ograniczonej podgrupy chorych, którzy nie mogą otrzymać schematu FOLFOX.

Ponadto nie zidentyfikowano danych klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności schematu FOLFIRI w populacji chorych na raka dróg żółciowych z mutacją **IDH1 R132**. Dostępne badanie retrospektywne porównujące schematy FOLFIRI vs FOLFOX przeprowadzono w niewyselekcjonowanej molekularnie populacji chorych na raka dróg żółciowych po niepowodzeniu gemcytabiny z cisplatyną². W badaniu tym nie wykazano przewagi schematu FOLFIRI nad schematem FOLFOX, a skuteczność obu schematów określono jako porównywalną [wynik dopasowanych parametrów HR dla PFS wynosił 0,86 (95% CI: 0,66; 1,10; dla OS wynosił: 1,04 (95% CI: 0,77; 1,39)].

Jednocześnie warto podkreślić, że dla schematu FOLFOX dostępne są wyniki randomizowanego badania III fazy *ABC-06*, w którym wykazano korzyść z jego zastosowania względem aktywnego leczenia objawowego, co stanowi silniejszą podstawę dowodową dla uznania schematu FOLFOX za standard leczenia kolejnej linii³.

Dodatkowo zastosowanie irynotekanu w raku dróg żółciowych ma charakter pozarejestacyjny. Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego produktu zawierającego konwencjonalny irynotekan, wskazania obejmują leczenie zaawansowanego raka jelita grubego, w tym w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. Rak dróg żółciowych nie został wymieniony wśród zarejestrowanych wskazań (szczegółowe informacje dotyczące statusu rejestracyjnego poszczególnych składowych schematów chemioterapeutycznych znajdują się w rozdziale 4.2 w Analizie Problemu Decyzyjnego).

W związku z powyższym schemat FOLFIRI należy traktować jako pozarejestacyjną, warunkową opcję postępowania w szczególnej podgrupie chorych, u których nie można zastosować schematu FOLFOX, a nie jako odrębny podstawowy komparator reprezentujący aktualną praktykę kliniczną w całej populacji objętej wnioskiem. Uwzględnienie schematu FOLFOX jako komparatora właściwie odzwierciedla zarówno standard postępowania w Polsce, jak i technologię, która w największym stopniu może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

² Pircher C, Nichetti F, Rizzato MD, i in., FOLFOX Versus FOLFIRI as Second-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: A Multicenter, Italian Study. *Liver Int.* 2026 Feb;46(2):e70502. doi: 10.1111/liv.70502

³ Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., i in. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(5), 690–701

Należy dodatkowo podkreślić, że **wyбір schematu FOLFOX jako wyłącznego komparatora w analizie ekonomicznej stanowi podejście konserwatywne**. Ponieważ oba schematy cechują się identyczną częstotliwością podawania, a koszty pozostałych składowych terapii (tj. wspólnych substancji czynnych oraz świadczeń realizowanych w ramach podania) są nieróżnicujące, wyższy koszt leczenia irynotekanem w porównaniu do oksaliplatyny powoduje, że koszt całkowity FOLFIRI jest wyższy niż koszt leczenia schematem FOLFOX. Z drugiej strony nie ma żadnych przesłanek naukowych do przyjęcia założenia o większym efekcie zdrowotnym (LY / QALY) dla schematu FOLFIRI vs FOLFOX.

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztowe obu schematów, opracowane na podstawie dawkowania z badania *Pircher 2026*² oraz kosztów substancji czynnych z aktualnego Obwieszczenia MZ:

Schemat	Substancja czynna	Schemat dawkowania	Całkowita dawka	Cena za mg (PLN)	Koszt (PLN)	Łączny koszt (PLN) ⁴
FOLFOX	Oxaliplatin	85mg/m ²	157,25	0,65	102,21	272,41
	Fluorouracil	2400mg/m ²	4 440,00	0,01	44,40	
	Calcium Folate	400mg/m ²	740,00	0,17	125,80	
	L-folinic acid	200mg/m ²	370,00	0,34	125,80	
FOLFIRI	Irinotecan	180mg/m ²	333,00	0,48	159,84	330,04
	Fluorouracil	2400mg/m ²	4 440,00	0,01	44,40	
	Calcium Folate	400mg/m ²	740,00	0,17	125,80	
	L-folinic acid	200mg/m ²	370,00	0,34	125,80	

Zatem, ewentualne uwzględnienie w analizie ekonomicznej schematu FOLFIRI, przy przyjęciu tożsamego efektu terapeutycznego, doprowadziłoby do uzyskania wyników korzystniejszych dla ocenianej technologii – tj. niższych wartości współczynnika ICUR oraz wyższej ceny progowej leku.

Uwaga Agencji

- Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: wnioskodawca określił datę przeprowadzenia przeglądu na 12.09.2025 r., podczas gdy wniosek refundacyjny został złożony w dniu 30.03.2026 r. Oznacza to półroczną różnicę czasową pomiędzy datą przeglądu a datą złożenia wniosku. Przegląd powinien zostać zaktualizowany na dzień

⁴ Ze względu na opcjonalność podania kwasu folinowego lub kwasu l-folinowego przyjęto po 50% udziałów kwasu folinowego oraz kwasu l-folinowego

złożenia wniosku refundacyjnego oraz proszę również o uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku:

- Dreikhausen L, Olkus A, Dill M, Springfield C, Heumann P, Schulte N, Atanasova K, Ebert MP, Letsch A, Wandmacher AM, Zhan T. *Real-World Outcomes of Ivosidenib in IDH1-Mutant Biliary Tract Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis and Comparison with the TrinetX Database*. *Target Oncol.* 2026 May;21(3):411-420. doi: 10.1007/s11523-026-01211-6. Epub 2026 Apr 20. PMID: 42010184; PMCID: PMC13222294..

Odpowiedź Wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę Analityków Agencji dokonano aktualizacji przeglądu, stanowiącego podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ivosydenibu względem komparatorów.

Wskutek tej aktualizacji włączono wymienioną w powyższej uwadze Analityków Agencji publikację, której wyniki opisano w Analizie klinicznej.

Uwaga Agencji

4. *W analizie klinicznej nie przedstawiono badań head to head, w których wykazano wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem, w związku z powyższym zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w § 5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia. Wnioskodawca w analizach nie odniósł się do kwestii art. 13, a badanie retrospektywne z grupą historyczną nie jest badaniem bezpośrednim.*

Odpowiedź Wnioskodawcy

Zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w przypadku, gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku lat życia skorygowanych o jakość. W związku z tym zgodnie z prośbą dokonano oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w tym przypadku schematu FOLFOX).

Niemniej w ocenie Wnioskodawcy brak RCT bezpośrednio porównującego ivosydenib 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 ivosydenibu. 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.
