Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tibsovo (iwosydenib)

we wskazaniu:

zgodnym z zapisami programu lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego

OTLI.432.2.2026

Data ukończenia: 30.09.2026 r.

Wykaz wybranych skrótów

ADL	ocena podstawowych czynności życia codziennego (Activities of Daily Living)
AESI	zdarzenie niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (adverse event of special interest)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
allo-SCT	allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allogeneic stem cell transplantation)
AML	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia)
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (absolute neutrophil count)
AZA	azacytydyna (azacitidine)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź (complete response)
CRh	całkowita odpowiedź z częściową odnową hematopoezy (complete response/remission with partial hematologic recovery)
CRi	całkowita odpowiedź z niepełną odnową hematopoezy (complete response/remission with incomplete hematologic recovery)
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
DEC	decytabina (decitabine)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HCT-CI	indeks chorób współistniejących dla transplantacji komórek krwiotwórczych (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index)
HMA	środek hipometylujący (hypomethylating agent)
HR	współczynnik hazardu (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (Health-Related Quality of Life)
IDH1	dehydrogenaza izocytrynianowa 1 (isocitrate dehydrogenase 1)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (international normalized ratio)
IQR	rozstęp międzykwartylowy (interquartile range)
ITT	populacja zgodna z zamiarem leczenia (intention-to-treat)
IVO/IWO	iwosydenib (ivosidenib)
LDAC	cytarabina w małej dawce (low-dose cytarabine)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem do charakterystyk pacjentów (matching-adjusted indirect comparison)
MLFS	morfologiczny stan wolny od białaczki (morphologic leukemia-free state)
MRD	mierzalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NA	nie osiągnięto
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
n.o.	nie określono
NR	brak odpowiedzi (not response)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PL	Program Lekowy

PLC	placebo (placebo)
PR	częściowa odpowiedź (partial response)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (periodic safety update reports)
PT	czas protrombinowy (prothrombin time)/ termin preferowany (preferred term)
QT	odstęp QT w elektrokardiogramie (QT interval)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (risk management plan)
RR	ryzyko względne (relative risk)
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)/ choroba stabilna (stable disease)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SOC	klasyfikacja układów i narządów (system organ class)
SUCRA	powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (surface under the cumulative ranking curve)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse event)
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
TLS	zespół rozpadu guza (tumor lysis syndrome)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAF	częstość allelu wariantowego (variant allele frequency)
VEN	wenetoklaks (venetoclax)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... **2**
Spis treści ... **4**
1. Metodyka przeprowadzonej oceny ... **5**
2. Podsumowanie najważniejszych informacji ... **6**
3. Przedmiot analizy ... **8**
3.1. Informacje podstawowe ... 8
4. Analiza danych klinicznych dotyczących refundowanej technologii ... **9**
4.1. Charakterystyka programu lekowego ... 9
4.2. Analiza danych klinicznych ... 9
4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT ... 10
4.2.2. Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej ... 11
4.2.2.1 Analiza przeżycia ... 11
4.2.2.2 Odpowiedź na leczenie ... 14
4.2.3. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej ... 15
4.3. Analiza komunikatów bezpieczeństwa ... 18
5. Analiza danych klinicznych dotyczących alternatywnych sposobów postępowania medycznego ... **20**
5.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych ... 20
5.2. Charakterystyka programu lekowego ... 20
5.3. Analiza danych klinicznych – komparator ... 20
5.3.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT – wenetoklaks ... 20
5.3.2. Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności – wenetoklaks ... 21
5.3.2.1 Analiza przeżycia ... 21
5.3.2.2 Odpowiedź na leczenie ... 23
5.3.3. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa – wenetoklaks ... 23
5.4. Analiza komunikatów bezpieczeństwa – wenetoklaks ... 24
6. Ograniczenia analizy danych klinicznych ... **25**
7. Dowody naukowe ... **26**
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 26
7.2. Opis badań ... 26
7.2.1. Opis badań klinicznych ... 26
7.2.2. Opis badań dotyczących efektywności rzeczywistej ... 28
7.2.3. Opis badań wtórnych ... 30
8. Źródła ... **32**
9. Załączniki ... **33**
9.1. Program lekowy ... 33
9.2. Strategia wyszukiwania ... 41
9.3. Diagram selekcji publikacji ... 43

1. Metodyka przeprowadzonej oceny

Podstawę niniejszego raportu stanowi art. 31n pkt 2h Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (ustawa o świadczeniach[1]): „*przygotowywanie raportów z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia, o których mowa w art. 40a ust. 7 ustawy o refundacji*", zgodnie z którym „*Na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające*".

Produkt leczniczy Tibsovo (iwosydenib) został oceniony przez Agencję w ramach tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), opublikowanego 19.03.2024 r.[2] Od dnia 1 stycznia 2025 roku podlega refundacji w programie lekowym B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)" jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego. W związku z powyższym, 02.10.2026 r. przypada termin 90 dni przed upływem 2 lat od momentu objęcia leku refundacją. Agencja wystąpiła do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych klinicznych, niezbędnych do przeprowadzenia oceny efektywności technologii Tibsovo. W pierwszej kolejności przeprowadzono wstępną ocenę przekazanych danych, w celu ustalenia czy są one wystarczające do przeprowadzenia analizy.

Ocena obejmowała analizę danych w zakresie wskaźników efektywności określonych w programie lekowym, służących monitorowaniu skuteczności leczenia. Ocenie poddano również dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.114. zestawiono z wynikami głównego badania rejestracyjnego AGILE, opisanego w raporcie Agencji sporządzonym w ramach opracowania wykazu TLI[3]. Dokonano również porównania z odnalezionymi danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej w innych krajach europejskich.

Ponadto, zgodnie z art. 40a ust. 6 ustawy o refundacji[4]: „*objęte refundacją technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności podlegają w warunkach rzeczywistych opieki zdrowotnej porównaniu przez Agencję z alternatywnymi sposobami postępowania medycznego pod względem skuteczności i działań niepożądanych w oparciu o analizy danych otrzymane od podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych*". Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w ocenianym wskazaniu refundowanych jest kilka opcji terapeutycznych. Część z nich stosowana jest na odmiennych etapach leczenia AML, natomiast dla większości brakuje danych umożliwiających ocenę wyników leczenia w populacji odpowiadającej ocenianemu wskazaniu. W związku z powyższym analizę porównawczą ograniczono do wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną, dla którego dostępne były odpowiednie dane.

Należy jednocześnie podkreślić, że uzyskane wyniki mają charakter opisowy, a ich interpretacja jest ograniczona przez brak randomizacji oraz różnice w charakterystyce porównywanych populacji.

Dodatkowo w opracowaniu dokonano przeglądu dostępnych dowodów naukowych w celu aktualizacji informacji opisanych w ramach raportu sporządzonego w trakcie tworzenia wykazu TLI, będącego podstawą umieszczenia ocenianej technologii w wykazie TLI, a następnie objęcia jej refundacją ze środków Funduszu Medycznego.

[1] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2025.1461 t.j.) https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250001461/T/D20251461L.pdf [dostęp: 22.09.2026 r.].
[2] https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024?highlight=WyJ0aWJzb3ZvIl0= [dostęp: 23.09.2026 r.].
[3] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%205%202023%20TLI%20Tibsovo%20AML%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 23.09.2026 r.].
[4] https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-17712396/art-40-a [dostęp: 23.09.2026 r.].

2. Podsumowanie najważniejszych informacji

Na podstawie przepisów ustawy o świadczeniach i ustawy refundacyjnej oraz zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 1., dokonano oceny produktu leczniczego Tibsovo (iwosydenib) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)". Oceniana technologia obejmuje stosowanie iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy przedstawiono poniżej.

Ocena produktu leczniczego Tibsovo pod kątem wskaźników efektywności

Zakres analizy obejmował określone w zapisach programu wskaźniki efektywności terapii, tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odpowiedź na leczenie (CR, CRh, CRi, PR, SD, NR i PD) oraz bezpieczeństwo terapii. Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę iwosydenibu.

Zgodnie z danymi SMPT, w okresie od 1 stycznia 2025 r. do 7 września 2026 r. do programu lekowego B.114. zakwalifikowano 78 pacjentów, z czego 71 otrzymało co najmniej jedną dawkę iwosydenibu i zostało uwzględnionych w analizie. Mediana czasu obserwacji od pierwszego podania leku wyniosła 13,47 miesiąca (Q1-Q3: 5,85-15,41).

Analiza przeżycia

Do daty odcięcia danych odnotowano 29 zgonów wśród 71 pacjentów leczonych iwosydenibem. Mediana OS nie została osiągnięta. Mediana PFS wyniosła 9,66 miesiąca (95% CI: 5,36; NA), natomiast mediana EFS wyniosła 1,68 miesiąca (95% CI: 0,49; 6,47).

W porównaniu z głównym badaniem rejestracyjnym AGILE mediana OS na podstawie danych z SMPT nie została osiągnięta, podczas gdy w badaniu klinicznym wyniosła 29,49 miesiąca. Różnica ta może wynikać z mniejszej liczby odnotowanych zdarzeń oraz krótszego okresu obserwacji w danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. W przypadku EFS prawdopodobieństwo pozostania bez zdarzenia było zbliżone do wyników badania AGILE w pierwszych 6 miesiącach obserwacji, natomiast po 9. i 12. miesiącu było niższe niż w badaniu klinicznym. PFS nie stanowiło przedmiotu oceny w badaniu klinicznym.

Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie zaraportowano u 48 spośród 71 pacjentów. Całkowitą odpowiedź (CR) osiągnęło 25 pacjentów (35,2%), a częściową odpowiedź (PR) 16 pacjentów (22,5%). Stabilizację choroby odnotowano u 2 pacjentów (2,8%), brak odpowiedzi u 2 pacjentów (2,8%), natomiast progresję choroby u 3 pacjentów (4,2%). U 23 pacjentów (32,4%) nie odnotowano oceny odpowiedzi. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 57,7%.

W badaniu AGILE wskaźnik ORR wyniósł 62,5%, natomiast wskaźnik całkowitej remisji 47,2%. W ramach programu lekowego odnotowano porównywalny wskaźnik ORR (57,7%), natomiast odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję był niższy niż w badaniu AGILE. Interpretację tych wyników ogranicza jednak wysoki odsetek pacjentów bez zaraportowanej oceny odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia krwi i układu chłonnego, obserwowane u 7,0% pacjentów. Wśród poszczególnych zdarzeń najczęściej zgłaszano małopłytkowość (4,2%) oraz leukopenię (2,8%). Odnotowano również pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie, bezsenności, wymiotów, bólu stawów oraz bólu kończyny.

Najczęściej raportowane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczyły stężenia glukozy, kreatyniny, fibrynogenu, parametrów krzepnięcia oraz aktywności aminotransferazy alaninowej. W większości przypadków nie zostały one uznane za istotne klinicznie.

W porównaniu z badaniem AGILE częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej była wyraźnie niższa. W badaniu AGILE najczęściej obserwowano m.in. nudności (44,4%), wymioty (41,7%), gorączkę (37,5%), biegunkę (36,1%), anemię (33,3%), neutropenię (30,6%) oraz małopłytkowość (29,2%). Ponadto w badaniu AGILE zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (AESI), tj. wydłużenie odstępu QT oraz zespół różnicowania, występowały odpowiednio u 29,2%

i 13,9% pacjentów, podczas gdy w danych SMPT odnotowano pojedynczy przypadek wydłużenia odstępu QT (1,4%) i nie zgłoszono przypadków zespołu różnicowania.

Różnice te mogą wynikać z ograniczonego raportowania zdarzeń niepożądanych w SMPT, a nie ze zmiany profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Porównanie z alternatywną technologią medyczną

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej przeprowadzono również analizę danych dotyczących wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną (VEN+AZA), stanowiącego refundowaną alternatywę terapeutyczną dostępną w ramach programu lekowego. Analizę ograniczono do tej technologii ze względu na dostępność odpowiednich danych umożliwiających ocenę wyników leczenia w populacji odpowiadającej ocenianemu wskazaniu. Pozostałe refundowane technologie, finansowane w ramach katalogu chemioterapii, nie zostały uwzględnione z uwagi na ich zastosowanie w odmiennych etapach leczenia AML lub brak odpowiednich danych klinicznych.

W populacji 2 073 pacjentów leczonych wenetoklaksem mediana OS wyniosła 9,72 miesiąca, a mediana PFS 7,59 miesiąca. Wskaźnik ORR osiągnął 73,5%. Ze względu na istotne różnice między populacjami, brak randomizacji, brak potwierdzenia statusu mutacji IDH1 u chorych leczonych wenetoklaksem oraz ograniczoną dostępność danych dotyczących bezpieczeństwa, wyniki te mają charakter wyłącznie opisowy i nie pozwalają na wiarygodne porównanie względnej skuteczności obu technologii.

Wnioski

Analiza danych z SMPT wskazuje, że stosowanie iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wiąże się z wynikami skuteczności zasadniczo zgodnymi z obserwowanymi w badaniu rejestracyjnym AGILE. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, co prawdopodobnie wynika z nadal ograniczonego czasu obserwacji i niewielkiej liczby zdarzeń. Oszacowana mediana PFS wyniosła 9,66 miesiąca, a wskaźnik ORR 57,7%.

Należy jednak podkreślić, że PFS nie stanowiło punktu końcowego ocenianego w badaniu AGILE, dlatego nie było możliwe bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych w rzeczywistej praktyce klinicznej z wynikami badania klinicznego w zakresie tego parametru. Oszacowania dotyczące PFS należy zatem interpretować wyłącznie jako opis wyników uzyskanych w populacji pacjentów leczonych iwosydenibem w ramach programu lekowego.

Interpretację wyników ogranicza stosunkowo niewielka liczebność populacji, wysoki odsetek pacjentów bez oceny odpowiedzi na leczenie oraz konieczność adaptacji definicji EFS do zakresu danych dostępnych w SMPT. Dodatkowo nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania z wenetoklaksem ze względu na różnice pomiędzy analizowanymi populacjami i ograniczenia dostępnych danych.

Dostępne dane z praktyki klinicznej wskazują na wyniki leczenia zbliżone do obserwowanych w badaniu AGILE. Jednocześnie konieczne jest dalsze gromadzenie danych z programu lekowego, aby umożliwić pełniejszą ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Przegląd dostępnych dowodów naukowych

W ramach aktualizacji przeglądu literatury przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 8 publikacji, w tym 2 dotyczące badania AGILE, 4 publikacje przedstawiające wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 2 analizy wtórne obejmujące porównania pośrednie.

Długoterminowa analiza badania AGILE potwierdziła trwałą korzyść kliniczną ze stosowania iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną. Przy medianie obserwacji wynoszącej 28,6 miesiąca mediana OS osiągnęła 29,3 miesiąca w grupie IVO+AZA i 7,9 miesiąca w grupie placebo + AZA. Nie zidentyfikowano nowych danych na temat bezpieczeństwa.

Badania RWE przeprowadzone w różnych krajach potwierdzały skuteczność terapii obserwowaną w badaniu AGILE, wskazując na wysokie prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach, korzystne wyniki w zakresie EFS i odpowiedzi na leczenie oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Dostępne porównania pośrednie nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną a wenetoklaksem z azacytydyną. W zależności od zastosowanej metodyki obserwowano liczbową przewagę jednej z terapii, jednak wszystkie wyniki obarczone były znaczną niepewnością wynikającą z pośredniego charakteru porównań oraz ograniczonej liczby dostępnych danych.

3. Przedmiot analizy

3.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tibsovo 250 mg tabletki powlekane
Substancja czynna	Iwosydenib
Wskazanie rejestracyjne	• Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia,* AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną. • Monoterapia produktem leczniczym Tibsovo jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.
Wskazanie refundacyjne	Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną. Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa
Status leku sierocego	Tak (EU/3/16/1802 z dnia 12.12.2016)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Tibsovo jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 04/05/2023; Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1728/001
Data objęcia refundacją w Polsce	01.01.2025 r.
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

Źródło: ChPL Tibsovo, EPAT Tibsovo, Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r.

Produkt leczniczy Tibsovo (iwosydenib) od dnia 1 stycznia 2025 r. podlega refundacji w programie lekowym B.114. jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności, finansowana w ramach Funduszu Medycznego.

4. Analiza danych klinicznych dotyczących refundowanej technologii

Celem tej części opracowania jest, zgodnie z art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), analiza w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

4.1. Charakterystyka programu lekowego

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.114. iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną jest refundowany w pierwszej linii leczenia u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z mutacją IDH1. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do programu lekowego oraz kryteria monitorowania nie uległy zmianie od stycznia 2025 r. Obowiązujący program lekowy przedstawiono w załączniku 9.1.

4.2. Analiza danych klinicznych

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwosydenibu wśród pacjentów włączonych do programu lekowego B.114. Zakres analizy obejmował określone w zapisach programu wskaźniki efektywności terapii:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS),
- odpowiedź na leczenie, w tym:
  - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR),
  - całkowita odpowiedź z częściową odnową hematopoezy (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*, CRh),
  - całkowita odpowiedź z niepełną odnową hematopoezy (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*, CRi),
  - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR),
  - choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD),
  - brak odpowiedzi (ang. *not response*, NR),
  - progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD),
- bezpieczeństwo terapii.

Metodyka

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane zostało jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Wszyscy pacjenci bez zdarzenia (zgodnie z przedstawionymi definicjami punktów końcowych) zostali ocenzurowani w dniu ostatniej obserwacji. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty niepowodzenia leczenia, nawrotu po remisji lub zgonu z jakiekolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako nieosiągnięcie CR do 24. tygodnia leczenia lub przerwanie leczenia przed 24. tygodniem z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub wystąpienia chorób lub stanów, które uniemożliwiają prowadzenie leczenia. Pacjentów bez zdarzenia, którzy otrzymywali lek przez okres krótszy niż 24 tygodnie, i u których do tego czasu nie wystąpiła całkowita remisja cenzurowano w dniu pierwszego podania leku. Pacjentów bez zdarzenia, u których zaraportowano CR do 24. tygodnia od daty pierwszego podania leku poddano cenzurowaniu w dniu ostatniej udokumentowanej oceny odpowiedzi. Medianę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia wolnego od zdarzeń oszacowano zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) został zdefiniowany jako odsetek pacjentów z CR, CRi lub PR spośród wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy przyjęli

lek. Najlepsza odpowiedź została oszacowania zgodnie z hierarchią: 1. CR, 2. CRi, 3. PR. Dodatkowo, oszacowano także wskaźniki: CR, CR + CRi oraz CR + CRh.

Bezpieczeństwo terapii oceniono na podstawie częstości i rodzaju działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia.

Analizę w zakresie określonych w zapisach programu wskaźników efektywności terapii przeprowadzono z uwzględnieniem pacjentów, którzy przyjęli lek.

Wyniki analizy zestawiono także z wynikami uzyskanymi w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tibsovo (NCT03173248). W zakresie punktu końcowego dotyczącego przeżycia całkowitego przeprowadzono digitalizację krzywej Kaplana-Meiera z publikacji źródłowej[5], a następnie zestawiono ją z rzeczywistymi danymi obserwacyjnymi na wspólnym wykresie w celu bezpośredniego porównania ich przebiegu.

Analizę wykonano z wykorzystaniem R (wersja 4.6.0).

Źródło danych

Dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), bazy SWIAD oraz systemu SAS udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

4.2.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w okresie od 01.01.2025 r. do 07.09.2026 r. do programu lekowego B.114. zakwalifikowano 78 pacjentów z ostrą białaczką szpikową, z czego 71 otrzymało co najmniej jedną dawkę iwosydenibu. U 7 pacjentów, pomimo kwalifikacji do programu, nie odnotowano podania leku (brak daty podania leku zgodnie z systemem SAS). Zostali oni wykluczeni z analizy. Wszyscy zakwalifikowani chorzy spełniali kryteria włączenia do programu lekowego. Mediana czasu obserwacji od pierwszego podania leku, oszacowana metodą odwróconego Kaplana-Meiera, wyniosła 13,47 miesiąca (Q1-Q3: 5,85-15,41).

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w PL.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy przyjęli lek

	Pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę iwosydenibu N = 71
Wiek	
średnia (SD)	72,5 (7,8)
mediana (IQR)	74,0 (9,0)
zakres (min; max)	36,0; 87,0
Płeć	
kobieta	38 (53,5%)
mężczyzna	33 (46,5%)
Stopień sprawności wg ECOG	
1	26 (36,6%)
2	41 (57,7%)
3	4 (5,6%)
Status programu	
w toku	31 (43,7%)
wprowadzony	2 (2,8%)
zakończony	38 (53,5%)

SD – odchylenie standardowe, IQR – rozstęp międzykwartylowy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Porównane do populacji z badania rejestracyjnego

W głównym badaniu rejestracyjnym mediana wieku pacjentów włączonych do ramienia interwencji wynosiła 76,0 lat (zakres: 58,0-84,0). Kobiety stanowiły 42% populacji włączonej do leczenia iwosydenibem. Stopień sprawności wg ECOG równy 0 miało 19% pacjentów, ECOG = 1 - 44% badanych, a ECOG = 2 - 36% chorych.

[5] Montesinos 2025.

4.2.2. Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności ocenianej technologii lekowej

4.2.2.1 Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite

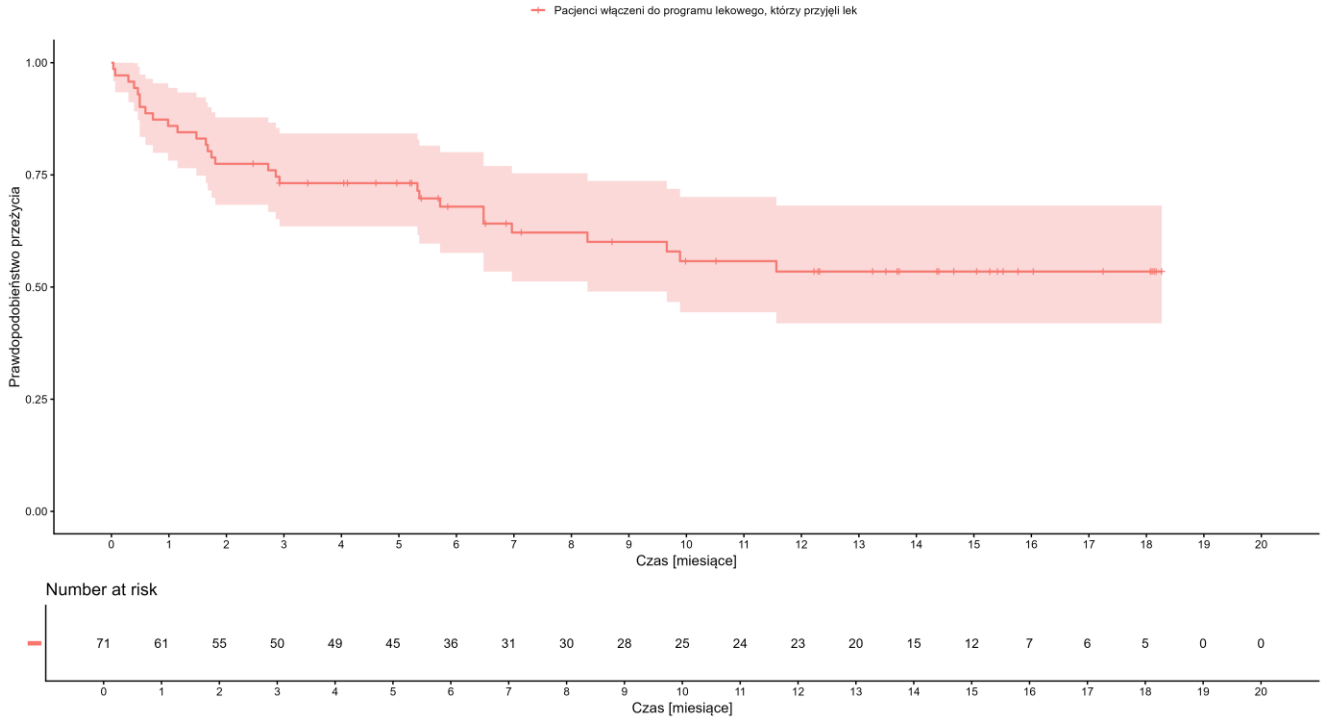
Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy otrzymali iwosydenib, 29 pacjentów zmarło do daty odcięcia danych. Podsumowanie wyników analizy przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Podsumowanie wyników analizy przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib

	iwosydenib N = 71
Zgon, n	29
Mediana OS [miesiące]	NA
95% CI	8,23 - NA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy otrzymali iwosydenib

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Przeżycie wolne od progresji

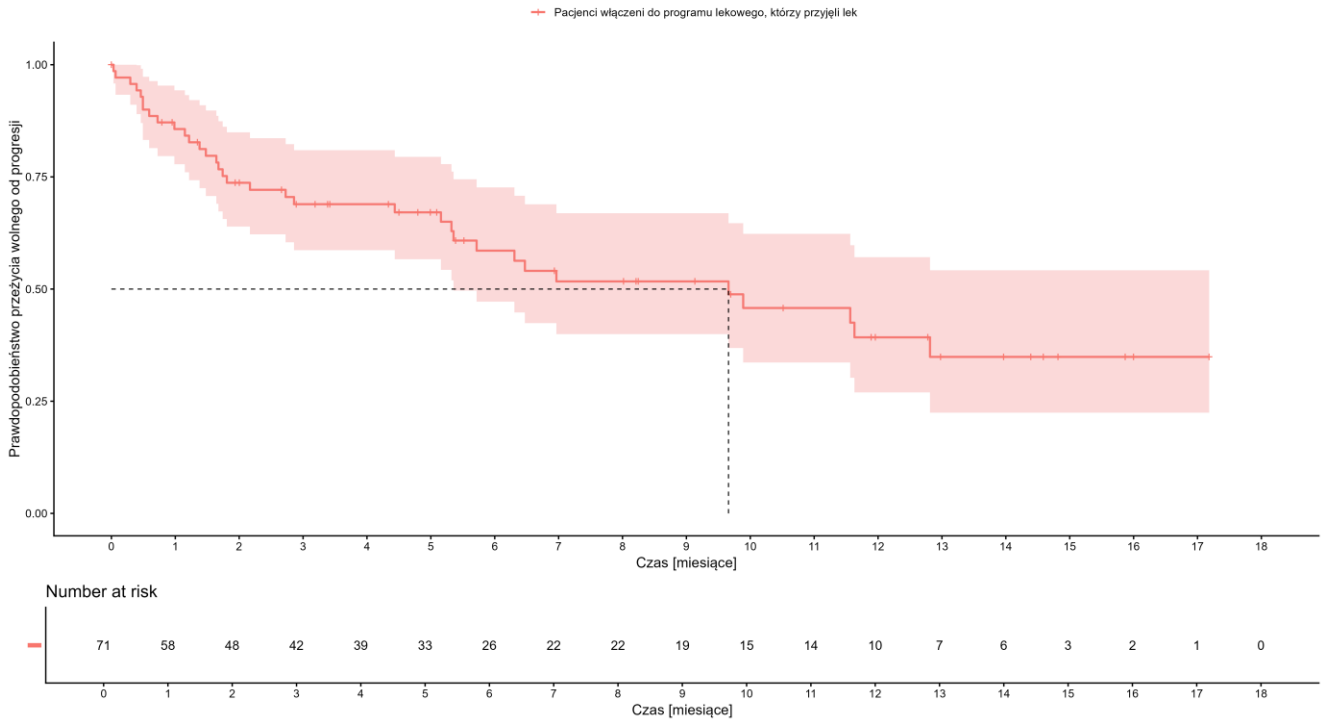
Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy otrzymali iwosydenib, u 34 pacjentów zaraportowano progresję choroby lub zgon do daty odcięcia danych. Podsumowanie wyników analizy przeżycia wolnego od progresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Podsumowanie wyników analizy przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib

	iwosydenib N = 71
Liczba zdarzeń, n	34
Progresja choroby, n	8
Zgon, n	26
Mediana PFS [miesiące]	9,66
95% CI	5,36 - NA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 9,66 miesiąca (95% CI: 5,36; NA). Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy otrzymali iwosydenib

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Przeżycie wolne od zdarzeń

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy otrzymali iwosydenib, u 42 pacjentów zaraportowano niepowodzenie leczenia, nawrót po remisji lub zgon do daty odcięcia danych. Podsumowanie wyników analizy przeżycia wolnego od zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

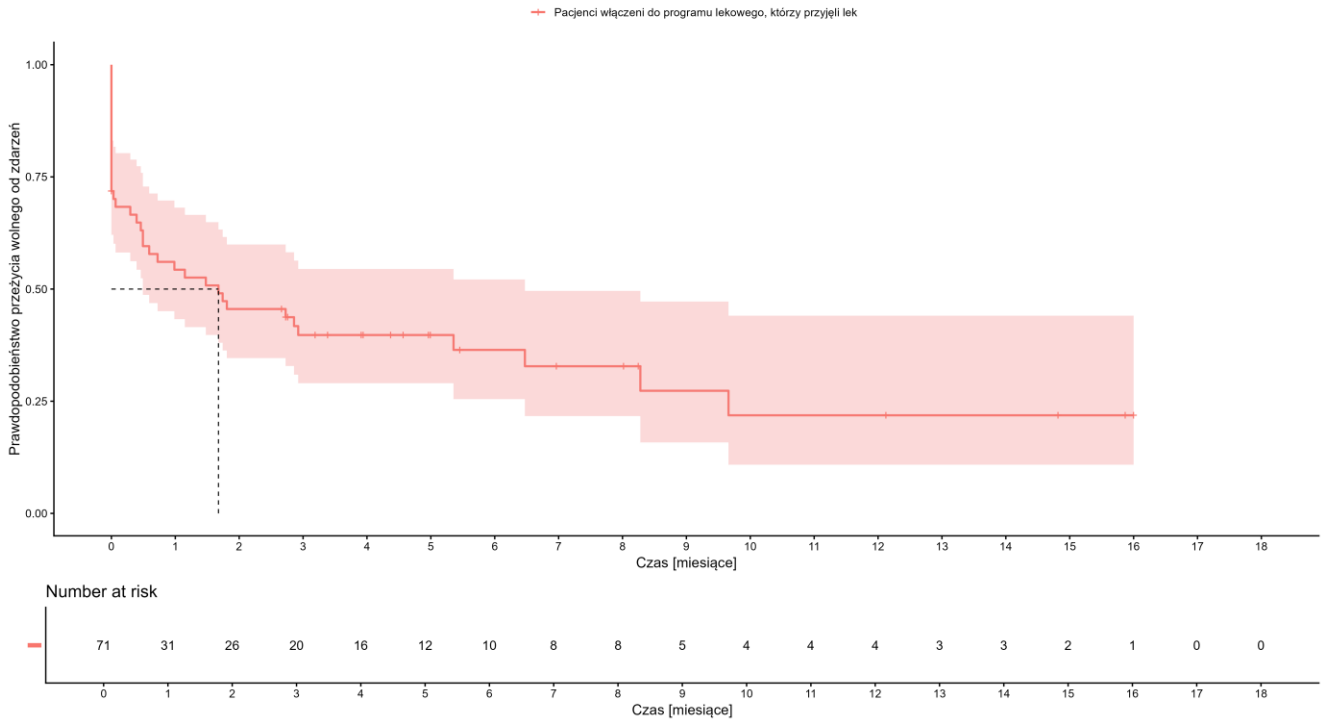
Tabela 5. Podsumowanie wyników analizy przeżycia wolnego od zdarzeń w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib

	iwosydenib N = 71
Liczba zdarzeń, n	42
Niepowodzenie leczenia lub nawrót po remisji, n	20
Zgon, n	22
Mediana EFS [miesiące]	1,68

	iwosydenib N = 71
95% CI	0,49 – 6,47

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wyniosła 1,68 miesiąca (95% CI: 0,49; 6,47). Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib.



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy otrzymali iwosydenib

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Porównanie z wynikami badania klinicznego

W analizie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej odnotowano 29 zgonów wśród 71 pacjentów leczonych iwosydenibem. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta (95% CI: 8,23; NA). Mediana czasu obserwacji w populacji programu lekowego wyniosła 13,47 miesiąca. Dla porównania, w badaniu AGILE odnotowano 37 zgonów wśród 73 pacjentów, a mediana OS wyniosła 29,49 miesiąca (95% CI: 14,51; NA), przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28,6 miesiąca dla wydłużonego okresu obserwacji. Brak osiągnięcia mediany OS w analizie SMPT może być związany z mniejszą liczbą odnotowanych zdarzeń oraz krótszym okresem obserwacji pacjentów w porównaniu z badaniem klinicznym.

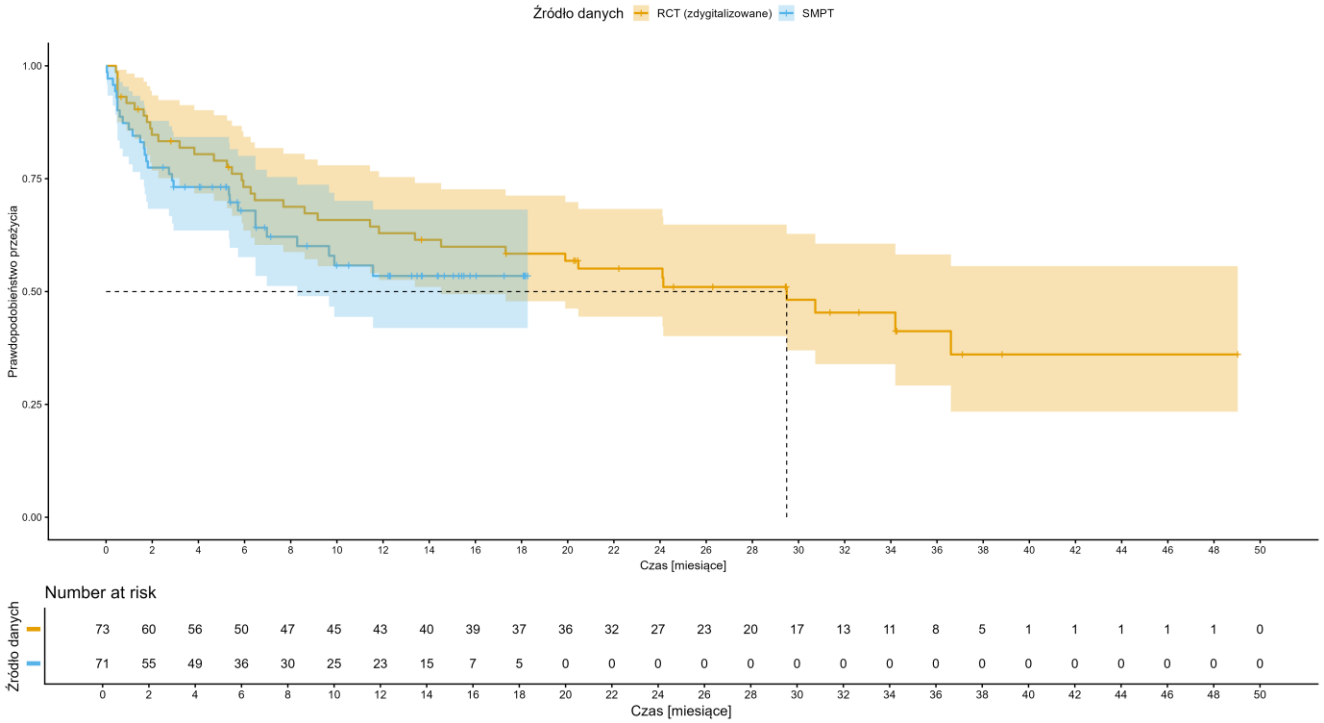
Porównanie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Porównanie wyników badania RCT oraz wyników z SMPT

	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite			
badanie AGILE (zdygitalizowane)	73	37	29,49 (14,51 - NA)
SMPT	71	29	NA (8,28 - NA)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT oraz publikacji Montesinos 2025. Dane dla ramienia iwosydenibu w badaniu AGILE odtworzono metodą rekonstrukcji indywidualnych danych dotyczących czasu do zdarzenia (pseudo-IPD) na podstawie zdigitalizowanej krzywej Kaplana-Meiera (Montesinos 2025). Walidacja procesu rekonstrukcji potwierdziła zgodność odtworzonej mediany OS z wartością raportowaną w publikacji źródłowej.

Poniżej przedstawiono porównanie przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego uzyskanych w badaniu AGILE oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej na podstawie danych SMPT.



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy otrzymali iwosydenib oraz ramienia interwencji w głównym badaniu rejestracyjnym leku Tibsovo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT oraz Montesinos 2025. Krzywą dla badania AGILE uzyskano na podstawie rekonstrukcji indywidualnych danych (pseudo-IPD) ze zdigitalizowanej krzywej Kaplana-Meiera przedstawionej w publikacji Montestinos 2025. Walidacja procesu rekonstrukcji potwierdziła zgodność odtworzonej mediany OS z wartością raportowaną w publikacji źródłowej.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) nie stanowiło punktu końcowego ocenianego w badaniu AGILE, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie bezpośredniego porównania wyników w zakresie tego parametru pomiędzy danymi pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej a wynikami badania rejestracyjnego.

W przypadku przeżycia wolnego od zdarzeń, ze względu na zidentyfikowane ograniczenia (rozdz. 6), zestawiono jedynie prawdopodobieństwa pozostania bez zdarzeń po 3., 6., 9. oraz 12. miesiącach oszacowane w głównym badaniu rejestracyjnym leku Tibsovo oraz uzyskane w wyniku analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (tabela poniżej).

Tabela 7. Podsumowanie prawdopodobieństwa pozostania bez zdarzenia

Czas	SMPT (95% CI)	Badanie AGILE (95% CI)
3 miesiące	39,8 (29,0; 54,5)	41,7 (30,2; 52,7)
6 miesięcy	36,4 (25,5; 52,1)	39,9 (28,6; 51,0)
9 miesięcy	27,3 (15,8; 47,2)	39,9 (28,6; 51,0)
12 miesięcy	21,9 (10,8; 44,1)	37,4 (25,9; 48,9)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT oraz EPAR Tibsovo.

W pierwszych 6 miesiącach obserwacji wartości prawdopodobieństwa pozostania bez zdarzenia były zbliżone w obu źródłach danych. Natomiast po 9. i 12. miesiącu obserwacji wartości te były niższe w analizie SMPT niż w badaniu AGILE.

4.2.2.2 Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie zaraportowano u 48 pacjentów. Poniżej przedstawiono analizę odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib.

Tabela 8. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali iwosydenib

Najlepsza ogólna odpowiedź	iwosydenib
	n / N (%)
CR	25 / 71 (35,2)
PR	16 / 71 (22,5)
SD	2 / 71 (2,8)
NR	2 / 71 (2,8)
PD	3 / 71 (4,2)
Nie oceniono	23 / 71 (32,4)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR = CR + CRi + PR): 57,7%	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Całkowitą odpowiedź na leczenie osiągnęło 25 pacjentów (35,2%), całkowitej odpowiedzi z niepełną odnową hematopoezy jako najlepszej odpowiedzi nie osiągnął żaden pacjent. Odpowiedź częściową osiągnęło 16 pacjentów (22,5%). Odpowiada to wskaźnikowi obiektywnej odpowiedzi (ORR) równemu 57,7%. Stabilizację choroby osiągnęło 2 pacjentów (2,8%), brak odpowiedzi stwierdzono u 2 pacjentów (2,8%), natomiast progresję choroby zaraportowano u 3 pacjentów (4,2%).

Ze względu na fakt, że żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi z niepełną odnową hematopoezy jako najlepszej odpowiedzi na leczenie wskaźniki CR oraz CR + CRi są tożsame i wynoszą 35,2%. Z kolei wskaźnik CR + CRh wyniósł 36,6%.

Porównanie z wynikami badania klinicznego

W pierwotnej analizie wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wyniósł 62,5% w ramieniu interwencji. Wskaźnik całkowitej remisji wyniósł 47,2%, wskaźnik CR + CRi - 54,2%, a wskaźnik CR + CRh - 52,8%.

4.2.3. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej

Ocena bezpieczeństwa opierała się na analizie częstości występowania i rodzaju zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów podczas leczenia iwosydenibem w ramach PL B.114.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego odnotowano u 5 (7,0%) pacjentów, a zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej u 2 (2,8%) pacjentów. Pozostałe kategorie zdarzeń niepożądanych, obejmujące nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia żołądka i jelit, występowały sporadycznie (po 1 przypadku; 1,4%). Dodatkowo u 2 pacjentów zgłoszono zdarzenia zakwalifikowane jako inne, tj. toksyczne uszkodzenie wątroby w stopniu G3 oraz zapalenie zatok. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były małopłytkowość (4,2%) oraz leukopenia (2,8%), podczas gdy pozostałe zdarzenia występowały pojedynczo (1,4% każde). Ogólny profil bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ogólny profil bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane wg SOC i PT	iwosydenib
	n / N (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5 / 71 (7,0)
małopłytkowość	3 / 71 (4,2)
leukopenia	2 / 71 (2,8)
Zaburzenia - inne	2 / 71 (2,8)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 / 71 (2,8)
ból stawów	1 / 71 (1,4)
ból kończyny	1 / 71 (1,4)
Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych	1 / 71 (1,4)
wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	1 / 71 (1,4)
Zaburzenia psychiczne	1 / 71 (1,4)
bezsenność	1 / 71 (1,4)
Zaburzenia żołądka i jelit	1 / 71 (1,4)

Zdarzenia niepożądane wg SOC i PT	iwosydenib
	n / N (%)
wymioty	1 / 71 (1,4)

SOC – klasyfikacja układów i narządów (ang. *System Organ Class*); PT – termin preferowany (ang. *Preferred Term*)
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT. Dane dotyczą indywidualnych pacjentów.

Poniżej przedstawiono także tabelę z częstością występowania zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) w kolejnych punktach kontrolnych.

Tabela 10. Ogólny profil bezpieczeństwa w kolejnych punktach kontrolnych

Numer punktu kontrolnego	Zdarzenia niepożądane wg SOC	iwosydenib
		n / N (%)
1	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3 / 54 (5,6)
1	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 / 54 (3,7)
1	Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych	1 / 54 (1,9)
1	Zaburzenia - inne	1 / 54 (1,9)
2	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 / 46 (2,2)
2	Zaburzenia psychiczne	1 / 46 (2,2)
2	Zaburzenia żołądka i jelit	1 / 46 (2,2)
11	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 / 14 (7,1)
12	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 / 12 (8,3)
13	Zaburzenia - inne	1 / 11 (9,1)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT. Dane dotyczą indywidualnych pacjentów w każdym punkcie kontrolnym.

Ponadto, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono również nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (tabela poniżej). Najczęściej dotyczyły one stężenia glukozy, kreatyniny oraz fibrynogenu, czasu protrombinowego (PT) lub INR oraz aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). Należy jednak zaznaczyć, że u większości pacjentów nieprawidłowości te zostały uznane za nieistotne klinicznie.

Tabela 11. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w populacji pacjentów leczonych iwosydenibem w ramach PL B.114.

Badanie laboratoryjne – wynik poza normą	Wynik istotny klinicznie	iwosydenib
		n / N (%)
Fibrynogen	Nie	20 / 25 (80,0)
Kreatynina	Nie	23 / 23 (100,0)
APTT	Nie	4 / 5 (80,0)
Kwas moczowy	Nie	7 / 7 (100,0)
Mocznik	Nie	5 / 7 (71,4)
Glukoza	n.o.	25 / 29 (86,2)
Czas protrombinowy (PT) lub INR	Nie	17 / 20 (85,0)
Próby wątrobowe (AlAT)	Nie	18 / 19 (94,7)
Elektrolity (magnez, potas)	Nie	8 / 8 (100,0)
Bilirubina	Nie	13 / 13 (100,0)
Fibrynogen	Tak	5 / 25 (20,0)
Próby wątrobowe (AlAT)	Tak	2 / 19 (10,5)
Glukoza	Nie	3 / 29 (10,3)
Mocznik	Tak	2 / 7 (28,6)
Kreatynina	Tak	2 / 23 (8,7)
Czas protrombinowy (PT) lub INR	Tak	3 / 20 (15,0)
Glukoza	Tak	1 / 29 (3,4)
APTT	Tak	1 / 5 (20,0)

n.o. – nie określono

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT. Dane dotyczą indywidualnych pacjentów. Należy podkreślić, że wynik tego samego pacjenta mógł zostać uznany jako wynik istotnie klinicznie poza normą w jednym punkcie czasowym, natomiast wynik badania

przeprowadzonego w kolejnym punkcie kontrolnym mógł nie być zaraportowany jako wynik istotnie klinicznie poza normą. W związku z tym oszacowane odsetki nie są addytywne i nie powinny być sumowane.

Poniżej przedstawiono również dane dotyczące częstości występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych u pacjentów leczonych iwosydenibem w kolejnych punktach kontrolnych, które uznano za istotne klinicznie.

Tabela 12. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych uznane za istotne klinicznie w kolejnych punktach kontrolnych

Numer punktu kontrolnego	Badanie laboratoryjne	iwosydenib
		n / N (%)
0	Fibrynogen	5 / 71 (7,0)
0	Próby wątrobowe (AlAT)	1 / 71 (1,4)
0	Mocznik	2 / 71 (2,8)
0	Kreatynina	2 / 71 (2,8)
0	Czas protrombinowy (PT) lub INR	3 / 71 (4,2)
0	Glukoza	1 / 71 (1,4)
0	APTT	1 / 71 (1,4)
1	Fibrynogen	4 / 54 (7,4)
1	Mocznik	2 / 54 (3,7)
1	Czas protrombinowy (PT) lub INR	3 / 54 (5,6)
1	Glukoza	1 / 54 (1,9)
1	APTT	1 / 54 (1,9)
2	Fibrynogen	3 / 46 (6,5)
2	Mocznik	2 / 46 (4,3)
2	Czas protrombinowy (PT) lub INR	2 / 46 (4,3)
2	Glukoza	1 / 46 (2,2)
2	APTT	1 / 46 (2,2)
3	Fibrynogen	3 / 41 (7,3)
3	Mocznik	2 / 41 (4,9)
3	Czas protrombinowy (PT) lub INR	2 / 41 (4,9)
3	Glukoza	1 / 41 (2,4)
3	APTT	1 / 41 (2,4)
4	Fibrynogen	3 / 37 (8,1)
4	Mocznik	2 / 37 (5,4)
4	Czas protrombinowy (PT) lub INR	2 / 37 (5,4)
4	Glukoza	1 / 37 (2,7)
4	APTT	1 / 37 (2,7)
5	Fibrynogen	2 / 33 (6,1)
5	Mocznik	2 / 33 (6,1)
5	Czas protrombinowy (PT) lub INR	1 / 33 (3,0)
6	Fibrynogen	2 / 27 (7,4)
6	Mocznik	2 / 27 (7,4)
6	Czas protrombinowy (PT) lub INR	1 / 27 (3,7)
7	Fibrynogen	2 / 25 (8,0)
7	Próby wątrobowe (AlAT)	1 / 25 (4,0)
7	Mocznik	1 / 25 (4,0)
7	Czas protrombinowy (PT) lub INR	1 / 25 (4,0)
8	Fibrynogen	1 / 21 (4,8)
9	Fibrynogen	1 / 19 (5,3)
10	Fibrynogen	1 / 15 (6,7)
11	Fibrynogen	1 / 14 (7,1)

Numer punktu kontrolnego	Badanie laboratoryjne	iwosydenib
		n / N (%)
12	Fibrynogen	1 / 12 (8,3)
13	Fibrynogen	1 / 11 (9,1)
14	Fibrynogen	1 / 9 (11,1)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT. Dane dotyczą indywidualnych pacjentów w każdym punkcie kontrolnym.

Porównanie z wynikami badania klinicznego

W analizie pierwotnej najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (ang. *treatement-emergent adverse event*, TEAE) w ramieniu interwencji były (>20% pacjentów): anemia (31,9%), neutropenia (30,6%), gorączka neutropeniczna (27,8%), trombocytopenia (27,8%), mdłości (44,4%), wymioty (40,3%), biegunka (34,7%), gorączka (34,7%), zaparcia (30,6%), zapalenie płuc (23,6%) oraz wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (20,8%)[6]. Profil bezpieczeństwa w przedłużonej analizie pozostał zgodny z profilem w analizie pierwotnej, bez nowych rodzajów zdarzeń niepożądanych[7].

Warto podkreślić, że wśród istotnych zidentyfikowanych ryzyk zawartych w planie zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)[8] wskazano zespół różnicowania oraz wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie. Biorąc pod uwagę przeprowadzoną analizę, odsetek pacjentów doświadczających ww. zdarzeń jest znacząco niższy w rzeczywistej praktyce klinicznej niż w badaniu klinicznym (1,4% vs. 20,8% w przypadku wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie; brak zgłoszonych przypadków wystąpienia zespołu różnicowania w warunkach polskich).

Profil raportowanych zdarzeń niepożądanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wydaje się podobny, jednak częstość ich występowania jest znacznie niższa niż w badaniach klinicznych. Może to wynikać z niższej jakości monitorowania bezpieczeństwa w programie lekowym.

4.3. Analiza komunikatów bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)[9,10], na dzień 07.09.2026 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Tibsovo (iwosydenib).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[11] na dzień 07.09.2026 r., odnotowano 2 061 przypadków zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla substancji czynnej iwosydenib. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 286 pacjentów (w tym 207 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- urazów, zatruć i powikłań proceduralnych (833);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (710);
- nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych (501);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (402).

W bazie EudraVigilance[12] do dnia 07.09.2026 r. odnotowano 493 przypadki działań niepożądanych zgłoszonych dla substancji czynnej iwosydenib. Dotyczyły one m.in.:

- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (137);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (132);
- nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych (130);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (118).

W bazie VigiAccess[13] prowadzonej przez WHO, w dniu 07.09.2026 r. odnotowano 1 802 przypadki działań niepożądanych zgłoszonych dla substancji czynnej iwosydenib. Najwięcej powikłań dotyczyło:

[6] Montesinos 2022.
[7] Montesinos 2025.
[8] EPAR Tibsovo.
[9] https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 07.09.2026].
[10] https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10 [dostęp: 07.09.2026].
[11] https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 07.09.2026].
[12] https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 07.09.2026].
[13] https://vigiaccess.org/ [dostęp: 07.09.2026].

- urazów, zatruć i powikłań proceduralnych (759);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (629);
- nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych (421);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (374).

5. Analiza danych klinicznych dotyczących alternatywnych sposobów postępowania medycznego

5.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10:C92.0)":
  - wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3);
- w ramach chemioterapii:
  - bleomycyna, busulfan, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, kladrybina, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, tioguanina, winkrystyna oraz
  - azacytydyna (ostra białaczka szpikowa (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych); cytarabina (w małych dawkach); hydroksykarbamid, merkaptopuryna.

Należy podkreślić, że część substancji finansowanych w ramach katalogu chemioterapii wykorzystywana jest na różnych etapach leczenia AML, w tym w terapii indukcyjnej, a tym samym nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej technologii w analizowanej populacji. Dodatkowo brak dostępnych danych dotyczących wyników leczenia dla większości technologii uniemożliwia przeprowadzenie porównania względnej skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym analizę porównawczą ograniczono do wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną, dla którego dostępne były dane umożliwiające ocenę wyników leczenia w populacji odpowiadającej ocenianemu wskazaniu.

5.2. Charakterystyka programu lekowego

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.114. wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną jest refundowany w pierwszej linii leczenia u pacjentów z ostrą białaczką szpikową bez względu na status mutacji FLT3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do programu lekowego oraz kryteria monitorowania nie uległy zmianie od stycznia 2025 r. Obowiązujący program lekowy przedstawiono w załączniku 9.1.

5.3. Analiza danych klinicznych – komparator

Cel analizy, metodyka oraz źródła danych są tożsame z przyjętymi dla substancji czynnej iwosydenib. W przypadku substancji czynnej wenetoklaks wskaźniki efektywności nie obejmują przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS).

5.3.1. Analiza populacji włączonej do programu lekowego na podstawie SMPT – wenetoklaks

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w okresie od 01.09.2022 r. do 07.09.2026 r. do programu lekowego B.114. zakwalifikowano 2 213 pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu otrzymało 2 073 pacjentów, natomiast 140 osób zakwalifikowanych do programu nie otrzymało leczenia (brak daty podania leku w systemie SAS) i zostało wykluczonych z analizy. Mediana czasu obserwacji od pierwszego podania leku, oszacowana metodą odwróconego Kaplana-Meiera w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu, wyniosła 24,05 miesiąca (Q1-Q3: 12,42-37,13).

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w PL.

Tabela 13. Charakterystyka pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu

	Populacja analizowana N = 2 073
Wiek	
średnia (SD)	72,9 (6,8)
mediana (IQR)	73,0 (8,0)
zakres (min; max)	19,0; 99,0
Płeć	
kobieta	936 (45,2%)
mężczyzna	1 137 (54,8%)
Stopień sprawności wg ECOG	
0	53 (2,6%)
1	425 (20,5%)
2	1 434 (69,2%)
3	155 (7,5%)
4	6 (0,3%)
Wcześniejsze leczenie w ramach innego źródła finansowania	
nie	1 366 (65,9%)
tak	37 (1,8%)
brak danych	671 (32,4%)
Status programu	
anulowany	3 (0,1%)
do zakończenia	6 (0,3%)
przekazany innemu świadczeniodawcy	14 (0,7%)
w toku	486 (23,3%)
wprowadzony	43 (2,1%)
zakończony	1 535 (73,6%)

SD – odchylenie standardowe, IQR – rozstęp międzykwartylowy

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

5.3.2. Analiza danych klinicznych dotyczących skuteczności – wenetoklaks

5.3.2.1 Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite

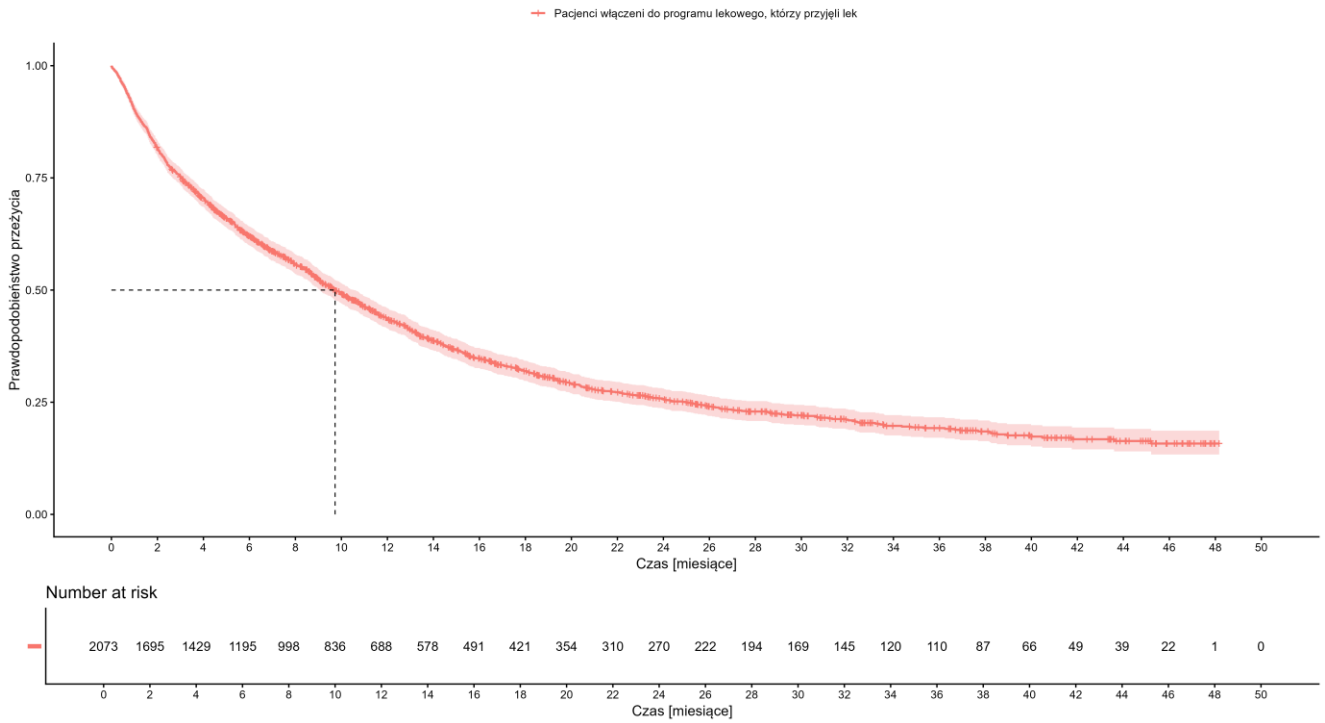
Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy otrzymali wenetoklaks, 1 412 pacjentów zmarło do daty odcięcia danych. Podsumowanie wyników analizy przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie wyników analizy przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu

	wenetoklaks N = 2 073
Zgon, n	1 412
Mediana OS [miesiące]	9,72
95% CI	9,07 – 10,55

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 9,72 miesiąca (95% CI: 9,07; 10,55). Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali wenetoklaks.



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy otrzymali wenetoklaks

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

Przeżycie wolne od progresji

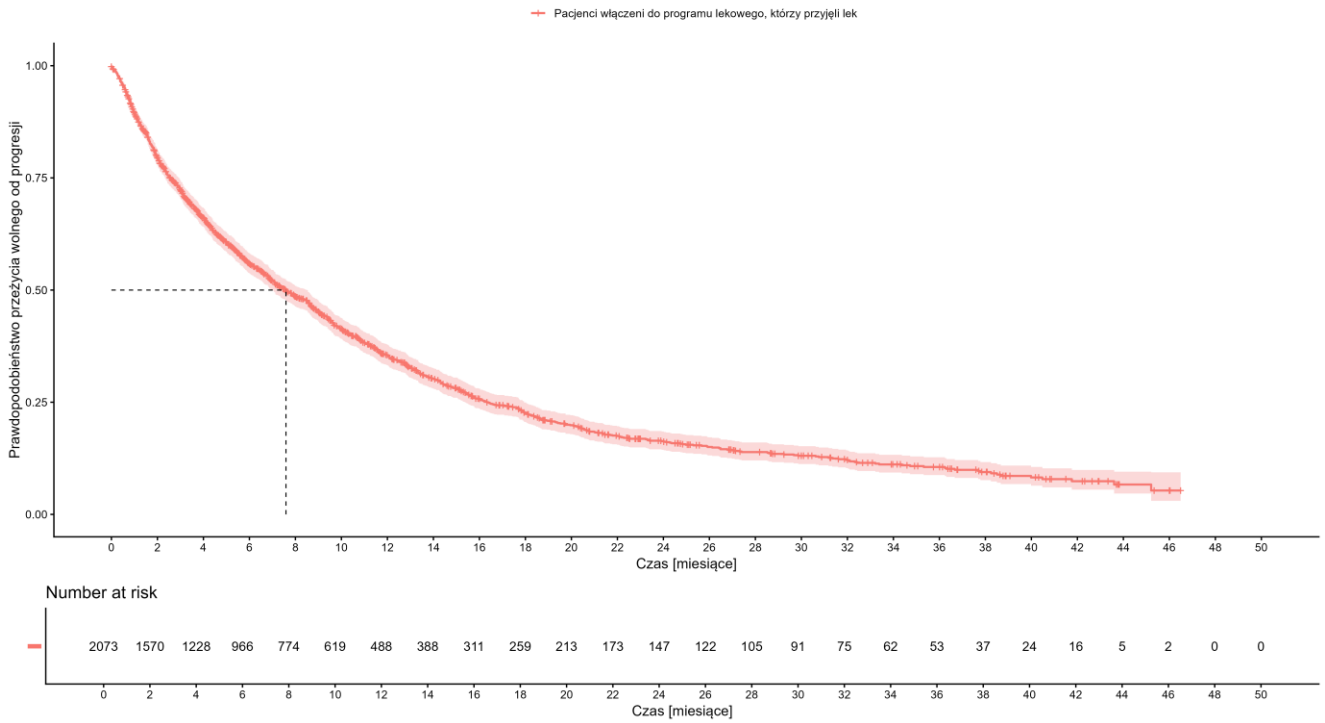
Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy otrzymali wenetoklaks, u 1 452 pacjentów zaraportowano progresję choroby lub zgon do daty odcięcia danych. Podsumowanie wyników analizy przeżycia wolnego od progresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie wyników analizy przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu

	wenetoklaks N = 2 073
Liczba zdarzeń, n	1 452
Progresja choroby, n	314
Zgon, n	1 138
Mediana PFS [miesiące]	7,59
95% CI	6,97 – 8,51

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7,59 miesiąca (95% CI: 6,97; 8,51). Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali wenetoklaks.



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego B.114., którzy otrzymali wenetoklaks

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z SMPT.

5.3.2.2 Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie zaraportowano u 1 656 pacjentów. Poniżej przedstawiono analizę odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali wenetoklaks.

Tabela 16. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu

Najlepsza ogólna odpowiedź	wenetoklaks
	n / N (%)
CR	753 / 2 073 (36,3)
CRi	280 / 2 073 (13,5)
PR	491 / 2 073 (23,7)
NR	114 / 2 073 (5,5)
PD	18 / 2 073 (0,9)
Nie oceniono	417 / 2 073 (20,1)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR = CR + CRi + PR): 73,5%	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych SMPT.

Całkowitą remisję osiągnęło 36,3% pacjentów, całkowitą remisję z niepełną regeneracją (CRi) – 13,5% pacjentów, a częściową remisję 23,7% pacjentów. Odpowiada to wskaźnikowi obiektywnej odpowiedzi (ORR) równemu 73,5%. Brak remisji stwierdzono u 5,5% pacjentów, natomiast progresję choroby zaraportowano u 0,9% pacjentów.

Wskaźniki: CR oraz CR + CRi wyniosły odpowiednio 36,3% i 49,8%.

5.3.3. Analiza danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa – wenetoklaks

Ze względu na fakt, że zakres informacji gromadzonych w SMPT dla leków nieznajdujących się na wykazie TLI jest węższy, a zbierane informacje ograniczone do kluczowych w zakresie skuteczności leczenia, nie jest możliwe wykonanie analizy danych klinicznych w zakresie bezpieczeństwa dla substancji czynnej wenetoklaks. Warto

jednak zaznaczyć, że u 3,7% pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu, jako przyczynę zakończenia leczenia w programie lekowym podano nieakceptowalną toksyczność, a u 4,3% – pogorszenie stanu pacjenta.

5.4. Analiza komunikatów bezpieczeństwa – wenetoklaks

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)[14,15], na dzień 08.09.2026 r. odnaleziono jeden komunikat dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Venclyxto (wenetoklaks) jednak dotyczył on innej populacji niż oceniana.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[16] na dzień 08.09.2026 r., odnotowano 23 604 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku wenetoklaks. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 951 pacjentów (w tym 5 674 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu chłonnego (9 038),
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (7 608),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7 240),
- urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (4 209),
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (4 036).

W bazie EudraVigilance[17] do dnia 06.09.2026 r. odnotowano 18 748 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem wenetoklaksu. Dotyczyły one m.in.:

- zaburzeń krwi i układu chłonnego (8 370),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (4 019),
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 891),
- urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (3 360),
- badań diagnostycznych (3 422),
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbieli i polipów (3 155).

W bazie VigiAccess[18] prowadzonej przez WHO, do dnia 30.08.2026 r. odnotowano 51 182 działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem wenetoklaksu. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (18 235),
- zaburzeń krwi i układu chłonnego (10 529),
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (9 880),
- urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (9 696),
- badań diagnostycznych (9 035),
- zaburzeń żołądka i jelit (6 774),
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbieli i polipów (6 038).

[14] https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 08.09.2026].
[15] https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=3&size=10 [dostęp: 08.09.2026].
[16] https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 08.09.2026].
[17] https://www.adrreprts.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 08.09.2026].
[18] https://vigiaccess.org/ [dostęp: 08.09.2026].

6. Ograniczenia analizy danych klinicznych

Ograniczenia ogólne przeprowadzonej analizy danych klinicznych

Istotne różnice w czasie obserwacji i liczebności porównywanych populacji, ograniczona dostępność danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu oraz brak wyników badań potwierdzających obecność mutacji w genie *IDH1* u pacjentów leczonych wenetoklaksem ograniczają możliwość wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatora.

Ograniczenia przeprowadzonej analizy danych klinicznych ocenianej interwencji

- W przypadku badania klinicznego AGILE definicja najlepszej ogólnej odpowiedzi nie jest tożsama z przyjętą w niniejszej analizie. Protokół badania[19] uwzględnia morfologiczny stan wolny od białaczki (ang. *morphologic leukemia-free state*, MLFS), który nie był raportowany w SMPT. Dodatkowo, u pięciu pacjentów zaraportowano jednocześnie CR i CRi lub CR i CRh. Konserwatywnie przyjęto, że pacjenci ci uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie.
- Definicje EFS z badania klinicznego[19] dostosowano do zakresu raportowanych danych. Z tego względu porównanie wyników z rzeczywistej praktyki klinicznej z wynikami badania klinicznego w zakresie tego punktu końcowego należy interpretować z dużą ostrożnością.
- U czterech pacjentów jako przyczynę zakończenia leczenia zaraportowano progresję choroby, jednak w ocenie skuteczności leczenia progresja choroby (PD) nie została odnotowana. Dane dotyczące oceny skuteczności leczenia zostały uzupełnione w celu zapewnienia spójności analizy.

Ograniczenia przeprowadzonej analizy danych klinicznych komparatora

- U żadnego pacjenta nie odnotowano progresji choroby w ramach oceny odpowiedzi na leczenie, pomimo że progresja stanowiła jedną z przyczyn zakończenia leczenia w programie lekowym. Konserwatywnie przyjęto, że data progresji odpowiada dacie zakończenia udziału w programie lekowym.
- W przypadku siedmiu pacjentów jako przyczynę zakończenia leczenia w programie lekowym wskazano zgon, jednak w systemie SWIAD nie odnotowano daty zgonu. W analizie przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym dla wszystkich 7 pacjentów jako datę zgonu przyjęto datę zakończenia udziału w programie lekowym.
- Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych oraz parametrów bezpieczeństwa, analiza kliniczna w zakresie bezpieczeństwa leczenia nie mogła zostać przeprowadzona.

Niezbędne jest dalsze gromadzenie danych dotyczących ocenianego produktu.

[19] Protokół badania klinicznego AGILE, A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation, NCT03173248, Protocol Version 10: 07-October-2021, https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/48/NCT03173248/Prot_000.pdf [dostęp: 17.09.2026 r.].

7. Dowody naukowe

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Tibsovo (iwosydenib) we wskazaniu: w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 04.09.2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną	inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną	inna niż wskazana w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badań obserwacyjnych z rzeczywistej praktyki klinicznej	serie przypadków niezawierające syntetycznego opisu wyników (statystyk opisowych) dla całej serii (wyłącznie opisy indywidualnych pacjentów)
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, publikacje bez pełnego tekstu, doniesienia konferencyjne, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, badania przeprowadzone na zwierzętach lub *in vitro*

7.2. Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 publikacji spełniających kryteria włączenia, w tym: 2 pozycje dotyczących badań klinicznych, 4 publikacje dotyczących efektywności rzeczywistej iwosydenibu oraz 2 analizy wtórne dotyczące porównań pośrednich.

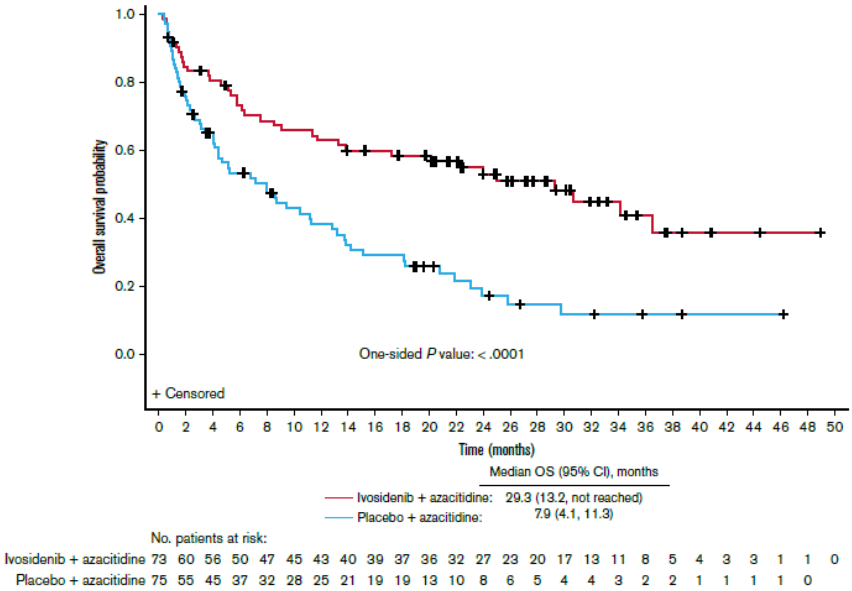
7.2.1. Opis badań klinicznych

Poniżej opisano 2 publikacje, które dotyczyły zaktualizowanych wyników z przedłużonego okresu obserwacji w badaniu rejestracyjnym AGILE (Montesinos 2025; data odcięcia danych: czerwiec 2022 r.; mediana *follow-up*: 28,6 mies.) oraz dodatkowej analizy wyników badania AGILE (Fathi 2025; analiza *post hoc*).

Montesinos 2025

Publikacja Montesinos 2025 obejmuje analizę długoterminowych wyników badania AGILE, stanowiącego główne badanie rejestracyjne dla iwosydenibu w leczeniu AML. AGILE to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie z randomizacją, fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyna (IWO+AZA) w porównaniu do placebo z azycytydyną (PLC+AZA) u dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z AML, z mutacją IDH-1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28,6 miesiąca mediana przeżycia całkowitego (OS) osiągnęła wartość 29,3 miesiąca (95% CI: 13,2; nie osiągnięto) w grupie leczonej iwosydenibem oraz 7,9 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,3) w grupie placebo (HR=0,42

[95% CI: 0,27; 0,65]; p<0,0001). Powyższe wyniki w zakresie OS zostały uwzględnione na etapie opracowywania raportu TLI Tibsovo.



Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT

Źródło: Montesinos 2025 (data odcięcia danych: czerwiec 2022 r.).

W podgrupie pacjentów wyjściowo zależnych od transfuzji wykazano, że chorzy leczeni iwosydenibem uzyskiwali szybszą i bardziej trwałą odbudowę hematologiczną, co przekładało się na większy odsetek pacjentów uzyskujących niezależność od transfuzji w porównaniu z grupą placebo (53,8% vs 17,1%; p=0,0004).

Spośród 33 pacjentów leczonych iwosydenibem, u których możliwa była ocena mierzalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD), u 10 uzyskano MRD-negatywność. Chociaż przy zastosowaniu progu częstości allelu wariantowego (ang. *variant allele frequency*, VAF) wynoszącego 0,1% nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami z odpowiedzią MRD-negatywną a MRD-pozytywną, chorzy osiągający MRD-negatywność charakteryzowali się liczbowo dłuższym przeżyciem. Odpowiedź w zakresie MRD nie była związana z rodzajem wariantu genu IDH1, wartością VAF, przypuszczalną klonalnością ani liczbą współwystępujących mutacji obecnych na początku badania.

W długoterminowej obserwacji w badaniu AGILE profil bezpieczeństwa iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną pozostał zgodny z wcześniej raportowanym. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami hematologicznymi (dla IWO+AZA vs PLC+AZA) były: niedokrwistość (33,3% vs 31,3%), neutropenia (30,6% vs 21,6%), małopłytkowość (29,2% vs 18,9%) oraz gorączka neutropeniczna (27,8% vs 33,8%). Wśród ciężkich zdarzeń hematologicznych (stopnia ≥3.), najczęściej raportowano neutropenię (30,6% vs 21,6%), gorączkę neutropeniczną (27,8% vs 33,8%), niedokrwistość (26,4% vs 27,0%) oraz małopłytkowość (25,0% vs 18,9%).

W zakresie zdarzeń niehematologicznych najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (dla IWO+AZA vs PLC+AZA) były: nudności (44,4% vs 39,2%), wymioty (41,7% vs 27%), gorączka (37,5% vs 43,2%), biegunka (36,1% vs 39,2%), krwawienia (43,1% vs 8,1%), zakażenia (34,7% vs 51,4%), zaparcia (31,9% vs 52,7%) oraz zapalenie płuc (23,6% vs 32,4%).

Wśród zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania raportowano wydłużenie odstępu QT (29,2% vs 12,2%), zespół różnicowania (13,9% vs 8,1%) oraz leukocytozę (12,5% vs 2,7%). W długoterminowej obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Fathi 2025

W ramach publikacji Fathi 2025 opisano wyniki analizy *post hoc* badania AGILE, której celem była ocena czasu odbudowy neutrofili, częstości i czasu trwania neutropenii oraz częstości hospitalizacji u uczestników badania. W analizie uwzględniono 146 pacjentów z badania AGILE (72 leczonych IWO+AZA i 74 otrzymujących PLC+AZA).

Mediana bezwzględnej liczby neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) była porównywalna w obu grupach na początku badania (0,2 × 10^9/l). Zastosowanie IWO+AZA wiązało się z szybszą i bardziej trwałą odbudową liczby neutrofili w porównaniu do PLB+AZA. Mediana ANC osiągnęła wartość 0,9 × 10^9 komórek/l w 15. dniu pierwszego cyklu leczenia i utrzymywała się na poziomie 1,0-2,0 × 10^9 komórek/l w okresie rocznej obserwacji.

W grupie PLC+AZA wartości ANC pozostawały poniżej 1,0 × 10^9 komórek/l do 8. cyklu leczenia, a trwałą odbudowę neutrofili obserwowano dopiero około 15. cyklu leczenia.

W okresie obejmującym pierwsze dwa pierwsze cykle leczenia neutropenię obserwowano u 73,2% pacjentów w grupie IWO+AZA oraz u 90,4% pacjentów otrzymujących placebo, natomiast ciężką neutropenię odpowiednio u 66,2% i 80,8% chorych. Przerwanie leczenia z powodu neutropenii dotyczyło jednego pacjenta z grupy IWO+AZA.

Leczenie IWO+AZA wiązało się z mniejszą częstością występowania zakażeń w porównaniu do PLC+AZA (28,2% vs 49,3%; RR=0,57 [95% CI: 0,37; 0,89]). Odsetek hospitalizowanych pacjentów był zbliżony w obu grupach (IWO+AZA: 81,7%; PLC+AZA: 84,9%).

Analiza post hoc badania AGILE wykazała, że zastosowanie iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną prowadziło do szybszej regeneracji neutrofili, mniejszej częstości oraz krótszego czasu trwania neutropenii i ciężkiej neutropenii w porównaniu z placebo + azacytydyną. Leczenie IWO+AZA wiązało się także z niższą częstością zakażeń i nie powodowało zwiększenia liczby hospitalizacji.

7.2.2. Opis badań dotyczących efektywności rzeczywistej

Do przeglądu włączono jedną publikację pełnotekstową oraz trzy abstrakty konferencyjne dotyczące analizy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwosydenibu (Tibsovo) w skojarzeniu ze środkiem hipometylującym (HMA) – najczęściej azacytydyną (AZA). Podsumowanie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena efektywności rzeczywistej ocenianej technologii w innych krajach

Publikacja	Główne wyniki i wnioski
Bhagnani 2025	**Metodyka:** Retrospektywne, wieloośrodkowe (nie podano lokalizacji ośrodków ani kraju prowadzenia badania) badanie RWE oparte na dokumentacji medycznej; porównanie IVO+HMA* i IVO w monoterapii; ocena OS, EFS oraz CR/CRi. **Populacja:** 45 pacjentów (31 IVO+HMA; 14 IVO) z AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, leczonych w 1. linii od maja 2018 do kwietnia 2025 r. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy (IVO+HMA): • mediana wieku: 78 (65-89) lat; • rozkład płci: 58,1% mężczyzn; • pierwotna AML: u 58,1% pacjentów; • niekorzystne rokowanie: u 83,9% pacjentów; • współmutacje genetyczne: u 87,1% pacjentów; • odsetek pacjentów prowadzących samodzielne życie codzienne (ADL): 87,1%. **Wyniki (IVO+HMA):** Skuteczność: • prawdopodobieństwo OS po 12 miesiącach: 78,1% (95% CI: 64,0-95,3%); • prawdopodobieństwo EFS po 24 tygodniach: 66,4% (95% CI: 41,4-82,7%); • odsetek CR: 35,5% po 24 tygodniach i 45,2% po 12 miesiącach; • CRi: nie osiągnięto. Bezpieczeństwo: • najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: sepsa (25,8%), małopłytkowość (22,6%) oraz zespół różnicowania (16,1%); • leczenie drugiej linii wdrożono u 25,8% pacjentów. **Wnioski:** Pomimo ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru badania i niewielkiej liczebności próby, skuteczność IVO+HMA była zgodna z wynikami badań klinicznych.
Lachowiez 2025	**Metodyka:** Retrospektywne badanie RWE przeprowadzone w USA porównujące IVO+HMA i VEN+HMA. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem podwójnego zaślepienia. Główne punkty końcowe obejmowały CR, CR/CRi, możliwość przejścia do allo-HCT, bezpieczeństwo oraz EFS. **Populacja:** Do analizy włączono 280 pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii leczonych w okresie listopad 2021– listopad 2022 r. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy (IVO+HMA, n=181 vs VEN+HMA, n=99): • mediana wieku: 61 (18-89) lat vs 65 (18-86) lat; • rozkład płci: 68,0% vs 60,6% mężczyzn; • rasa biała: 65,2% vs 57,6% pacjentów; • azacytydyna jako HMA: 78,5% vs 71,7%; • ECOG 0-1: 79% vs 72%. **Wyniki (IVO+HMA vs VEN+HMA):** • mediana czasu obserwacji: 7,4 miesiąca (7,1 vs 8,8 miesiąca).

Publikacja	Główne wyniki i wnioski
	Skuteczność: • odsetek CR: 42,5% vs 26,3% (p=0,007); • odsetek CR/CRi: 63,0% vs 48,5% (p=0,019); • mediana czasu do najlepszej odpowiedzi: 3,3 miesiąca vs 4,1 miesiąca; • prawdopodobieństwo EFS po 6 miesiącach: 55,8% vs 38,4% (HR=0,762; p=0,006); • odsetek zakwalifikowanych do allo-HCT: 11,0% vs 3,0% pacjentów (p=0,029). Chociaż AZA stanowiła główny składnik terapii HMA, nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach między pacjentami otrzymującymi IVO+AZA a pacjentami otrzymującymi IVO+DEC ani między pacjentami otrzymującymi VEN+AZA a pacjentami otrzymującymi VEN+DEC. Bezpieczeństwo: • niezaplanowane hospitalizacje lub wizyty w trybie nagłym w ciągu pierwszych 12 tygodni: u 38,6% vs 70,7% pacjentów (RR=0,55 [95% CI: 0,44-0,69]; p<0,001); • najczęstsze zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia: małopłytkowość (4,4% vs 7,7%), neutropenia (3,9% vs 7,1%), gorączka neutropeniczna (1,7% vs 8,1%; p=0,008); • wskaźnik przerwania leczenia: 37% w obu schematach terapeutycznych. **Wnioski:** Leczenie IVO+HMA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wiązało się z wyższymi odsetkami remisji, szybszym uzyskaniem odpowiedzi, lepszym EFS oraz większą częstością przejścia do allo-HCT w porównaniu z VEN+HMA, przy podobnej lub lepszej tolerancji leczenia. Pomimo ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru badania uzyskane wyniki dla pacjentów leczonych IVO+HMA były zgodne z obserwacjami z badania AGILE.
Vyas 2025	**Metodyka:** Badanie ALIDHE jest prospektywnym, jednoramiennym, międzynarodowym, otwartym badaniem fazy IIIb prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, o charakterze interwencyjnym. Mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii IVO+AZA. Pacjenci są leczeni dawką 500 mg IVO podawanego doustnie raz dziennie oraz 75 mg/m² AZA podawanego podskórnie lub dożylnie przez 7 dni w cyklach trwających 28 dni. Dane są gromadzone co 4 tygodnie w trakcie leczenia trwającego ≥112 tygodni, a następnie co 12 tygodni dla OS. **Populacja:** Do badania włączono 92 pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją mIDH1, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii indukcyjnej i których stan ogólny według skali ECOG wynosi ≤2, z których 89 uwzględniono w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy: • mediana wieku: 75 (51-84) lat; • *de novo* AML: 58,4%; • mediana wyjściowego poziomu komórek blastycznych w szpiku kostnym: 39,8%; • ECOG 0-1: 66,3%. **Wyniki:** • data odcięcia danych: 05.05.2025 r.; • mediana czasu leczenia: 5,1 miesiąca. Skuteczność: • odsetek ORR: 58%; • odsetek CR: 42%; • odsetek CR/CRh: 45%; • spośród pacjentów ocenionych pod kątem MRD po uzyskaniu odpowiedzi, 31,3% osiągnęło MRD-ujemność. Bezpieczeństwo: • TEAEs: wystąpiły u 93,3% pacjentów, • TEAEs stopnia ≥3.: wystąpiły u 80,9% pacjentów; • SAEs: wystąpiły u 57,3% pacjentów; • najczęściej obserwowane TEAEs: neutropenia (32,6%), nudności (29,2%), wydłużenie odstępu QT (23,6%) oraz niedokrwistość (20,2%); • AESI: wydłużenie odstępu QT stopnia ≥3. (9%), zespół różnicowania stopnia ≥2. (13,5%); • TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia odnotowano u 11,2% chorych; prowadzące do redukcji dawki u 7,9% pacjentów oraz prowadzące do przerwania podawania leku u 75,2%. • TEAEs prowadzące do zgonu odnotowano u 6,7% pacjentów (uznane za niezwiązane z leczeniem). **Wnioski:** Wstępne wyniki badania ALIDHE wskazują, że skuteczność i profil bezpieczeństwa IVO+AZA w codziennej praktyce klinicznej są zgodne z obserwacjami z badania AGILE. Uzyskane dane potwierdzają skuteczność leczenia w populacji pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i dostarczają dodatkowych danych dotyczących stosowania IVO+AZA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
Zeidner 2025	**Metodyka:** Retrospektywne badanie RWE wykorzystujące dane z amerykańskiej bazy TriNetX. W celu uzyskania grupy porównawczej z tej samej bazy danych TriNetX pobrano również wyniki dotyczące pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA (VEN+AZA). **Populacja:** Baza zawierała dane dla 45 481 pacjentów z AML. Do analizy włączono 23 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML leczonych w 1. linii iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną (IVO+AZA) w latach 2019-2024 (data odcięcia danych: 18.07.2025 r.). Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy: • średni wiek (SD): 71,7 (7,7) lat; • rozkład płci: 52,2% mężczyzn;

Publikacja	Główne wyniki i wnioski
	• rasa biała: 73,9% pacjentów; • allo-SCT wykonano u: ≤43,5% pacjentów. **Wyniki:** • mediana czasu obserwacji: 21,2 miesiąca; • mediana czasu leczenia: 3,5 miesiąca. Skuteczność: • mediana OS: nie osiągnięto; • prawdopodobieństwo OS po 12 miesiącach od momentu rozpoznania AML i od momentu rozpoczęcia leczenia: odpowiednio 79,6% i 79,7%. **Komparator (VEN+AZA):** Analizę przeprowadzono w kohorcie 2 228 pacjentów. Mediana OS wyniosła 15,1 miesiąca od rozpoznania AML i 14,3 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, a 12-miesięczny OS 52,2%. Ze względu na brak dokładnych danych (w tym dotyczących statusu mutacji) wyniki miały charakter wyłącznie opisowy. **Wnioski:** Pomimo niewielkiej liczebności próby oraz braku dokładniejszych danych wyniki przeżycia całkowitego uzyskane w praktyce klinicznej były zgodne z rezultatami badania AGILE.

* Nie przedstawiono informacji dotyczących rodzaju HMA stosowanych przez pacjentów. Uzyskane wyniki autorzy odnieśli do badania AGILE, w którym jedynym stosowanym HMA była azacytydyna; ** Badanie przeprowadzono z zastosowaniem podwójnego zaślepienia: lekarze nie znali tożsamości sponsora badania ani firmy zewnętrznej gromadzącej dane, natomiast sponsor i firma zewnętrzna nie znali tożsamości lekarzy.

ADL – ocena podstawowych czynności życia codziennego (ang. *Activities of Daily Living*; AESI – zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); allo-HCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); allo-SCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *allogeneic stem cell transplant*); AZA – azacytydyna; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); CRh – CR z częściową odnową hematopoezy (ang. *complete response with partial hematologic recovery*); CRi – CR z niepełną odnową hematopoezy (ang. *complete response with incomplete hematologic recovery*); DEC – decytabina; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); HMA – środek hipometylujący (ang. *hypomethylating agent*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); IVO – iwosydenib; MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); RWE – rzeczywista praktyka kliniczna (ang. *real world evidence*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); VEN – wenetoklaks

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie wymienionych w tabeli publikacji.

7.2.3. Opis badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwie publikacje zawierające wyniki analiz wtórnych oceniających względną skuteczność IVO+AZA w populacji zgodnej z ocenianym wskazaniem.

W publikacji Gil-Sierra 2025 przedstawiono wyniki porównania pośredniego skuteczności iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną (IVO+AZA) względem innych opcji terapeutycznych stosowanych u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z mutacją IDH1. W celu identyfikacji dostępnych danych klinicznych przeprowadzono systematyczny przegląd literatury, a następnie wykonano analizę sieciową NMA (ang. *network meta-analysis*) oraz analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Do NMA włączono 6 badań obejmujących leczenie IVO+AZA, wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną (VEN+AZA), wenetoklaks w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (VEN+LDAC), glasdegib z LDAC, azacytydynę, decytabinę oraz LDAC.

W analizie NMA wykazano, że IVO+AZA wiązał się z istotnie korzystniejszym przeżyciem całkowitym (OS) w porównaniu z LDAC (HR=0,38; 95% CrI: 0,24–0,63), azacytydyną (HR=0,43; 95% CrI: 0,28–0,65) oraz decytabiną (HR=0,47; 95% CrI: 0,28–0,79). W porównaniu z terapiami skojarzonymi (VEN+AZA, VEN+LDAC oraz glasdegib+LDAC) obserwowano przewagę liczbową na korzyść IVO+AZA, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej. Zgodnie z rankingiem SUCRA, IVO+AZA charakteryzował się najwyższym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie OS (93%).

Analogiczne wyniki uzyskano dla przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). Leczenie IVO+AZA istotnie poprawiało EFS względem LDAC (HR=0,34; 95% CrI: 0,20–0,57) oraz azacytydyny (HR=0,39; 95% CrI: 0,24–0,64), natomiast względem VEN+AZA (HR=0,62; 95% CrI: 0,36–1,07) i VEN+LDAC (HR=0,56; 95% CrI: 0,30–1,03) wykazano jedynie przewagę liczbową. W rankingu SUCRA dla EFS terapia IVO+AZA osiągnęła najwyższy wynik, z 98% prawdopodobieństwem zajęcia pierwszego miejsca.

Dodatkowo przeprowadzono analizę MAIC porównującą IVO+AZA z VEN+AZA po uwzględnieniu różnic w charakterystyce populacji badań AGILE i VIALE-A. W analizie tej uzyskano liczbową przewagę IVO+AZA względem VEN+AZA w zakresie OS (HR=0,71; 95% CI: 0,43–1,19), jednak różnica nie była istotna statystycznie. Wyniki MAIC były zgodne z wynikami NMA i wskazywały na utrzymanie korzystnego trendu na korzyść IVO+AZA.

Autorzy podkreślili, że ograniczeniem analizy był brak bezpośrednich badań porównujących IVO+AZA z innymi terapiami oraz ograniczona dostępność danych specyficznych dla populacji z mutacją IDH1 w badaniach komparatorów. Ponadto większość danych dla chorych z mutacją IDH1 pochodziła z analiz podgrup przeprowadzonych *post hoc*. Pomimo tych ograniczeń wyniki NMA i MAIC konsekwentnie wskazywały na przewagę lub co najmniej porównywalną skuteczność IVO+AZA względem dostępnych alternatywnych terapii. Autorzy uznali, że uzyskane wyniki wspierają preferencyjne stosowanie iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

W metaanalizie Wang 2024 oceniono względną skuteczność iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną (IVO+AZA) w porównaniu z wenetoklaksem z azacytydyną (VEN+AZA) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Z uwagi na brak bezpośrednich badań porównawczych przeprowadzono analizę sieciową NMA obejmującą 3 randomizowane badania kliniczne, w tym badanie AGILE stanowiące źródło danych dla IVO+AZA. Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), natomiast drugorzędowym odsetek całkowitych odpowiedzi i odpowiedzi z niepełną odnową hematopoezy (CR/CRi).

W populacji odpowiadającej ocenianemu wskazaniu (AML z mutacją IDH1) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVO+AZA a VEN+AZA w zakresie przeżycia całkowitego. W analizie pośredniej odnotowano liczbową przewagę VEN+AZA względem IVO+AZA (HR=0,69; p=0,42), jednak wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. Analogicznie, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka odpowiedzi CR/CRi.

Analiza rankingowa SUCRA wskazała wyższe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca przez VEN+AZA niż przez IVO+AZA zarówno dla OS (65,8%), jak i CR/CRi (73,0%).

Autorzy podkreślili, że wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych badań, niewielką liczebność analizowanych podgrup z mutacją IDH1, wykorzystanie danych zagregowanych zamiast danych indywidualnych pacjentów oraz niejednorodność populacji włączonych do poszczególnych badań. Dodatkowo wszystkie uzyskane porównania miały charakter pośredni, a bezpośrednie badania porównujące IVO+AZA z VEN+AZA nie były dostępne. W ocenie autorów konieczne są dalsze badania *head-to-head* pozwalające na wiarygodne określenie względnej skuteczności obu schematów leczenia.

Dostępne porównania pośrednie nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy IVO+AZA a VEN+AZA u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1. W zależności od zastosowanej metodyki obserwowano liczbową przewagę IVO+AZA (Gil-Sierra i wsp. 2025) lub VEN+AZA (Wang i wsp. 2024), jednak wyniki obarczone są istotną niepewnością wynikającą z pośredniego charakteru porównań.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bhagnani 2025	Bhagnani T., et.al., Ivosidenib with or without hypomethylating agent in IDH1-mutated AML: Real-world evidence to inform frontline therapy, Blood (2025) 146 (Supplement 1): 6963. https://doi.org/10.1182/blood-2025-6963
Gil-Sierra 2025	M.D. Gil-Sierra et al., Comparison of venetoclax and ivosidenib/enasidenib for unfit newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutation: a network meta-analysis, Future Oncology 2025, VOL. 21, NO. 17, 2225–2235 https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2515778
Lachowiez 2025	Lachowiez C.A., et.al., Ivosidenib or venetoclax combined with hypomethylating agents in IDH1-mutated acute myeloid leukemia: a real-world stud, Blood Neoplasia (2025), 2 (4): 100152. https://doi.org/10.1016/j.bneo.2025.100152
Montesinos 2022	Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2022;386(16):1519-1531. doi:10.1056/NEJMoa2117344
Montesinos 2025	Montesinos P, Marchione DM, Recher C, et al. Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML. Blood Adv. 2025;9(20):5177-5189. doi:10.1182/bloodadvances.2025016399
Vyas 2025	Vyas P., et.al., ALIDHE: An ongoing open-label phase 3b study investigating ivosidenib with azacitidine in clinical practice in adult patients with newly diagnosed mutant isocitrate dehydrogenase 1 (mIDH1) Acute Myeloid Leukemia (AML) ineligible for intensive induction chemotherapy (IC), Blood (2025) 146 (Supplement 1): 3443. https://doi.org/10.1182/blood-2025-3443
Wang 2024	L. Wang et al., Comparison of venetoclax and ivosidenib/enasidenib for unfit newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutation: a network meta-analysis, Journal Of Chemotherapy 2024, VOL. 36, NO. 3, 202–207 https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2247200
Zeidner 2025	Zeidner J., et.al., Real-world overall survival in patients with Acute Myeloid Leukemia treated with ivosidenib plus azacitidine in the USA: Trinetx-based analysis, Blood (2025) 146 (Supplement 1): 3401. https://doi.org/10.1182/blood-2025-3401
Pozostałe publikacje	
ChPL Tibsovo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tibsovo, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf [data ostatniej aktualizacji: 25.02.2026 r.]
EPAR Tibsovo	EPAR Tibsovo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [17.09.2026 r.]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 08.09.2026]
FDA FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 08.09.2026]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-16-wrzesnia-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2026-r [dostęp: 23.09.2026 r.]
Protokół badania AGILE	Protokół badania klinicznego AGILE, A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation, NCT03173248, Protocol Version 10: 07-October-2021, https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/48/NCT03173248/Prot_000.pdf [dostęp: 17.09.2026 r.]
SAP AGILE	Statistical Analysis Plan, A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation, NCT03173248, SAP Version 1.0: 23-June-2020, https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/48/NCT03173248/SAP_001.pdf [dostęp: 17.09.2026 r.]
TLI Tibsovo	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%205%202023%20TLI%20Tibsovo%20AML%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 23.09.2026 r.]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 08.09.2026]
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20042102135/U/D20042135Lj.pdf [dostęp: 23.09.2026 r.]
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2026.253 t.j.), https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396 [dostęp: 23.09.2026 r.]
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 08.09.2026]
Wykaz TLI	https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024?highlight=WyJ0aWJzb3ZvIl0= [dostęp: 23.09.2026 r.]

9. Załączniki

9.1. Program lekowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego chorym na ostrą białaczkę szpikową udostępnia się poniższe terapie, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami: **1) w 1. linii leczenia:** a) *leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (pacjenci z mutacją FLT3),* albo b) *leczenie gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3),* albo c) *leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3),* albo d) *leczenie iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną (pacjenci z mutacją IDH1);* **2) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej albo indukującej i konsolidującej u chorych na ostrą białaczkę szpikową:** a) *leczenie azacytydyną doustną w monoterapii;* **3) w 2. i kolejnych liniach leczenia:** a) *leczenie gilterytynibem w monoterapii (pacjenci z mutacją FLT3).* **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.	**1. Dawkowanie leków w terapii** **1.1. *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** ***1.1.1.* Leczenie indukujące** <u>Pierwszy cykl:</u> Midostauryna – zalecana dawka 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia cyklu. Daunorubicyna – dawka 60 mg/m^2 pc./dobę podawana w infuzji dożylnej w okresie od 1. do 3. dnia cyklu. Cytarabina – dawka 100-200 mg/m^2 pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylnej w okresie od 1. do 7. dnia cyklu. <u>Drugi cykl:</u> Jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego wraz z midostauryną (dawkowanie 2-go cyklu takie samo jak dla pierwszego cyklu lub z wyższymi dawkami cytarabiny). ***1.1.2.* Leczenie konsolidujące** U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 3 do 4 cykli leczenia konsolidującego:	**1. Badania przy kwalifikacji** **1.1. Badania przy kwalifikacji do 1. linii leczenia oraz do 2. i kolejnych linii leczenia ostrej białaczki szpikowej** 1) badania potwierdzające rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (biopsja aspiracyjna szpiku, trepanobiopsja w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej, badanie immunofenotypowe, badanie cytogenetyczne lub badania molekularne), w tym: a) potwierdzające obecność mutacji *FLT3* (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* oraz *gilterytynibem w monoterapii.* U chorych z opornością na leczenie, którzy kwalifikowani są do leczenia gliterytynibem możliwe jest uwzględnienie badania immunofenotypowego i badania mutacji *FLT3* wykonanych przed rozpoczęciem leczenia indukującego), b) badanie immunofenotypowe potwierdzające ekspresję antygenu CD33 na komórkach blastycznych – w przypadku terapii *gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*,

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

1) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
2) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
3) stan sprawności według ECOG: 0-2, jeśli ECOG 2 wynika z aktywności ostrej białaczki przed rozpoczęciem leczenia 1. linii (za wyjątkiem kwalifikacji do terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* – pkt. 1.2.3.4.b oraz za wyjątkiem kwalifikacji do terapii *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną* – pkt 1.2.4.5.b);
4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
5) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
7) brak zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej;
8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne ekspertów European LeukemiaNet;
9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

1.2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną

1) wiek 18 lat i powyżej;
2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa;
3) udokumentowana obecność mutacji genu *FLT3* (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]);
4) kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej.

1.2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną

1) wiek 15 lat i powyżej;
2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca *de novo* z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych;
3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej;
4) kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej;

Midostauryna – zalecana dawka 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia każdego cyklu.

Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m^2 (500-1000 mg/m^2, jeśli chory ≥60 lat), w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w dniu 1., 2. i 3. lub w dniach 1., 3. i 5. każdego cyklu.

1.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną

1.2.1. **Leczenie indukujące**

Pierwszy cykl:

Gemtuzumab ozogamycyny – zalecana dawka 3 mg/m^2 pc./dawkę (maksymalnie 1 fiolka 5 mg) podawana w infuzji w 1., 4. i 7. dniu. Gemtuzumab może być również stosowany w jednorazowym podaniu tylko w dniu 1. cyklu indukującego zgodnie z zaleceniami European LeukemiaNet.

Daunorubicyna – dawka 60 mg/m^2 pc./dobę podawana w infuzji dożylnej w okresie od 1. do 3. dnia.

Cytarabina – dawka 100-200 mg/m^2 pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylnej w okresie od 1. do 7. dnia.

Drugi cykl:

Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia indukującego, gemtuzumabu ozogamycyny nie należy podawać podczas tego cyklu. Podczas drugiego cyklu leczenia indukującego należy podawać wyłącznie daunorubicynę i cytarabinę w następującym zalecanym schemacie dawkowania:

Daunorubicyna – dawka 60 mg/m^2 pc./dobę podawana w okresie od 1. do 2. dnia cyklu.

Cytarabina – dawka 1000 mg/m^2 pc. (500-1000 mg/m^2, jeśli chory ≥60 lat) podawana w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia cyklu.

1.2.2. **Leczenie konsolidujące**

c) potwierdzające obecność mutacji R132 w genie *IDH1* – w przypadku terapii *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*;

2) ocena stanu ogólnego (ECOG);
3) ocena chorób współistniejących (HCT-CI);
4) badania laboratoryjne:
   a) morfologia krwi z rozmazem,
   b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi,
   c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
   d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,
   e) oznaczenie stężenia sodu,
   f) oznaczenie stężenia potasu,
   g) oznaczenie stężenia wapnia,
   h) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,
   i) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
   j) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
   k) oznaczenie APTT,
   l) oznaczenie czasu protrombinowego (PT) lub INR,
   m) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
   n) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
5) elektrokardiografia (EKG);
6) ECHO serca (do decyzji lekarza);
7) RTG klatki piersiowej (do decyzji lekarza);
8) punkcja lędźwiowa (tylko u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN);
9) dodatkowo w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*:
   a) oznaczenie eGFR,
   b) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);

5) potwierdzone cytogenetycznie korzystne lub pośrednie czynniki rokownicze (dopuszczalne jest włączenie do terapii indukującej chorych z niemożliwym do oceny ryzykiem cytogenetycznym wynikającym ze złej jakości materiału diagnostycznego, tj. braku podziałów komórkowych, pod warunkiem, że w badaniach molekularnych wykluczono u pacjenta obecność niekorzystnych czynników rokowniczych); 6) brak zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej wtórnej (po zespole mielodysplastycznym [MDS; ang. myelodysplastic syndrom] lub przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych) oraz ostrej białaczki szpikowej zależnej od chemio- lub radioterapii. ***1.2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca *de novo* lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO; 3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*); 4) niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako: a) wiek 75 lat i powyżej, lub b) wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej: – ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących), – wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa ≤50% lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa, – zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO ≤ 65% lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 ≤ 65%, – klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min, – umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny >1,5 do ≤3 ULN, – jakiekolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii dające w skali indeksu chorób współistniejących (HCT-CI) ≥3 punktów lub w skali oceny podstawowych czynności życia codziennego (ADL) <6 punktów. ***1.2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną***	U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 2 do 4 cykli leczenia konsolidującego: Gemtuzumab ozogamycyny – dawka 3 mg/m^2 pc./dawkę (maksymalnie 1 fiolka 5 mg) podawana w 1. dniu cyklu (maksymalnie do dwóch cykli). Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m^2 (500-1000 mg/m^2, jeśli chory ≥60 lat), w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w dniu 1., 2. i 3. lub w dniach 1., 3. i 5. każdego cyklu. ***1.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** Wenetoklaks – podawany doustnie według poniższego schematu dawkowania: Dzień 1: 100 mg/dobę; Dzień 2: 200 mg/dobę; Dzień 3 i kolejne: 400 mg/dobę. W trakcie leczenia wenetoklaksem należy stosować profilaktykę zespołu rozpadu guza (TLS – Tumor Lysis Syndrome), zgodnie z opisem zawartym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A należy zmodyfikować dawkę wenetoklaksu zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Azacytydyna – dawka 75 mg/m^2 pc. podawana podskórnie lub dożylnie w dniach od 1-7 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu. **1.4. *iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną*** Każdy cykl trwa 28 dni. Iwosydenib – zalecana dawka wynosi 500 mg (2 tabletki po 250 mg) podawana doustnie 1 raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w dniu 1. cyklu 1. w skojarzeniu z azacytydyną.	10) dodatkowo w przypadku terapii *gilterytynibem w monoterapii:* a) oznaczenie stężenia magnezu, b) oznaczenie kinazy fosfokreatynowej, c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej (ALP). **1.2. Badania przy kwalifikacji do leczenia podtrzymującego doustną azacytydyną** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 3) badanie potwierdzające remisję choroby – biopsja aspiracyjna szpiku (badanie powinno być wykonane w ciągu nie więcej niż 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia). **2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w przypadku terapii** ***2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z oceną odpowiedzi na leczenie po pierwszym (oraz drugim, jeżeli był podany) cyklu indukującym; 2) morfologia krwi z rozmazem – co najmniej 2 razy w tygodniu w trakcie terapii indukującej, raz na tydzień w trakcie terapii konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi; 3) raz w tygodniu w trakcie terapii indukującej i konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia sodu, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie stężenia wapnia, e) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,

1) wiek 18 lat i powyżej; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa; 3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia); 4) udokumentowana obecność mutacji R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (*IDH1*); 5) niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako: a) wiek 75 lat i powyżej, lub b) wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej: – ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących), – wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa ≤50% lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa, – zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO ≤ 65% lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 ≤ 65%, – klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min, – umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny >1,5 do ≤3 ULN, – jakiekolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego. ***1.2.5. azacytydyną doustną w monoterapii*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) ostra białaczka szpikowa w potwierdzonej pierwszej całkowitej remisji lub potwierdzonej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej albo indukującej i konsolidującej; 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub brak zgody pacjenta na taką procedurę. ***1.2.6. gilterytynibem w monoterapii*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) ostra białaczka szpikowa ze stwierdzoną:	Azacytydyna – dawka 75 mg/m^2 pc. podawana podskórnie lub dożylnie 1 raz na dobę w dniach od 1. do 7. dnia każdego cyklu. ***1.5. azacytydyną doustną w monoterapii*** Azacytydyna – zalecana dawka 300 mg podawana doustnie 1 raz na dobę w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu. W przypadku nawrotu choroby, gdy odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynosi 5–15%, należy, po wykonaniu oceny klinicznej, rozważyć wydłużenie schematu dawkowania z 14 do 21 dni powtarzającego się 28-dniowego cyklu. Produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 21 dni w ciągu każdego 28-dniowego cyklu. Azacytydyny doustnej nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć. ***1.6. gilterytynibem w monoterapii*** Gilterytynib – zalecana dawka początkowa 120 mg podawana doustnie raz na dobę. W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	f) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), h) oznaczenie APTT, i) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 4) przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – elektrokardiografia (EKG); ***2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z morfologią krwi z rozmazem i oceną odpowiedzi na leczenie po każdym leczeniu indukującym i konsolidującym; 2) pomiędzy 10. a 14. dobą od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny w cyklu indukującym i konsolidującym lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta: a) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie APTT, d) oznaczenie czasu protrombinowego (PT) lub INR; 3) przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – elektrokardiografia (EKG); ***2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 1 cyklu, a w przypadku braku całkowitej remisji, ponowna biopsja po 2. cyklu, a następnie co 2 kolejne cykle aż do uzyskania całkowitej remisji. Po uzyskaniu całkowitej remisji kontrola hematologiczna zgodnie ze schematem monitorowania leczenia, a kolejna biopsja

a) opornością na leczenie (brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną po co najmniej jednym cyklu terapii indukującej), lub b) nawrotem po leczeniu ostrej białaczki szpikowej - wymagane potwierdzenie w nawrocie obecności mutacji *FLT3*, tj. *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD/D835 lub *FLT3*-TKD/I836 z materiału ze szpiku kostnego lub krwi lub ogniska pozaszpikowego. W przypadku oporności choroby nie ma konieczności powtarzania badania mutacji *FLT3*. **1.3.** Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: ***2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) leczenie indukujące – to maksymalnie dwa cykle 28-dniowe (jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego w połączeniu z midostauryną); 2) gdy osiągnięta zostanie całkowita remisja choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po jednym lub dwóch cyklach indukujących, kontynuacja leczenia w postaci leczenia konsolidującego – od 3 do 4 cykli leczenia po 28 dni każdy. U pacjentów będących biorcami allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant – allo-HSCT) leczenie midostauryną należy przerwać 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego allo-HSCT. ***2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) leczenie indukujące – to jeden cykl leczenia indukującego z zastosowaniem gemtuzumabu ozogamycyny; jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet		aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia progresji; 2) przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu, e) oznaczenie stężenia fosforanów, f) oznaczenie stężenia wapnia, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 3) po okresie dostosowywania dawki, przed każdym cyklem: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); **2.4. *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach (±1 cykl) i po 6 cyklach (±1 cykl) oraz zawsze w przypadku podejrzenia progresji lub decyzji lekarza prowadzącego; 2) co najmniej 1 raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, raz na 2 tygodnie w drugim miesiącu leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi,

możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego, ale bez gemtuzumabu ozogamycyny; 2) po osiągnięciu całkowitej remisji choroby (zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet) po leczeniu indukującym, kontynuacja w postaci leczenia konsolidującego od 2 do 4 cykli leczenia (w tym do 2 cykli z gemtuzumabem ozogamycyny), u chorych z potwierdzonymi cytogenetycznie korzystnymi lub pośrednimi czynnikami rokowniczymi. Do rozważenia pominięcie gemtuzumabu w cyklu/cyklach konsolidujących celem zmniejszenia ryzyka choroby wenookluzyjnej wątroby (VOD), jeśli planowane jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. ***2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. ***2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. ***2.5. gilterytynibem w monoterapii*** 1) leczenie powinno być prowadzone do czasu, kiedy pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia gilterytynibem lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zaleconej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną (bez progresji choroby). U pacjentów będących biorcami allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant – allo-HSCT) leczenie gliterytynibem należy przerwać na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego allo-HSCT. Kontynuacja leczenia gilterytynibem (tzw. terapia podtrzymująca) u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) nie jest możliwa w ramach programu lekowego. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) brak skuteczności terapii definiowany jako: a) brak uzyskania całkowitej remisji choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po maksymalnie dwóch cyklach leczenia indukującego (brak skuteczności terapii) albo progresja choroby zgodnie z		d) oznaczanie stężenia magnezu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) co najmniej 1 raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego cyklu, oraz dodatkowo w razie wskazań klinicznych – elektrokardiografia (EKG); ***2.5. azacytydyną doustną w monoterapii*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia nawrotu/progresji choroby lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi; 2) morfologia krwi z rozmazem – co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. W przypadku modyfikacji dawki leku konieczne dodatkowe monitorowanie morfologii co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi. ***2.6. gilterytynibem w monoterapii*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku lub trepanobiopsja szpiku w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej w pierwszym tygodniu 2. miesiąca, a następnie po 6 miesiącach leczenia; 2) w 3. tygodniu podawania leku, a następnie raz w miesiącu: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w

wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet w trakcie stosowania terapii konsolidującej – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* albo *gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną,* b) progresja choroby w trakcie leczenia – w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *gilterytynibem w monoterapii* (pomimo zwiększenia dawki gilterytynibu); c) progresja choroby w trakcie leczenia (tj. ponad 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym) – w przypadku terapii *azacytydyną doustną w monoterapii*; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) okres ciąży lub karmienia piersią; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego; 7) przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* lub *gilterytynibem w monoterapii.*		surowicy krwi, e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), f) oznaczenie stężenia magnezu, g) oznaczenie kinazy fosfokreatynowej, h) oznaczenie fosfatazy alkalicznej (ALP); 3) w 2. i 3. tygodniu po rozpoczęciu leczenia oraz przed rozpoczęciem lub w pierwszym tygodniu każdego z trzech kolejnych miesięcy leczenia – elektrokardiografia (EKG). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. **3. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita odpowiedź (CR), w tym CRh (CR z częściową odnową hematopoezy) i CRi (CR z niepełną odnową hematopoezy), b) częściowa odpowiedź (PR), c) choroba stabilna (SD),

		d) brak odpowiedzi (NR), e) progresja choroby (PD), f) przeżycie bez progresji choroby (PFS), g) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) tj. niepowodzenia leczenia, nawrotu po remisji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – jedynie dla terapii *iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną*; h) przeżycie całkowite (OS); 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2026)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tibsovo OR ivosidenib	113
#2	ivosidenib AND azacitidine	49
#3	acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL	8 580
#4	IDH1 OR isocitrate dehydrogenase-1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR isocitrate dehydrogenase (NADP) OR NADP isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitric dehydrogenase OR NADP isocitric dehydrogenase OR NADP-linked isocitrate dehydrogenase OR NADP-specific isocitrate dehydrogenase OR IDH1 mutated OR IDH1 mutation*	549
#5	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	121 951
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	33
#7	Custom date range: 04/01/2024 – 04/09/2026	11

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Medline via PubMed (wyszukiwanie przeprowadzono dla okresu 04.01.2024 – 04.09.2026)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	333 259
#2	Tibsovo OR ivosidenib	166
#3	ivosidenib AND azacitidine	38
#4	acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL	11 903
#5	IDH1 OR isocitrate dehydrogenase-1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR isocitrate dehydrogenase (NADP+) OR NADP isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitric dehydrogenase OR NADP isocitric dehydrogenase OR NADP-linked isocitrate dehydrogenase OR NADP-specific isocitrate dehydrogenase OR IDH1-mutated OR IDH1 mutation*	2 024
#6	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	205 539
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

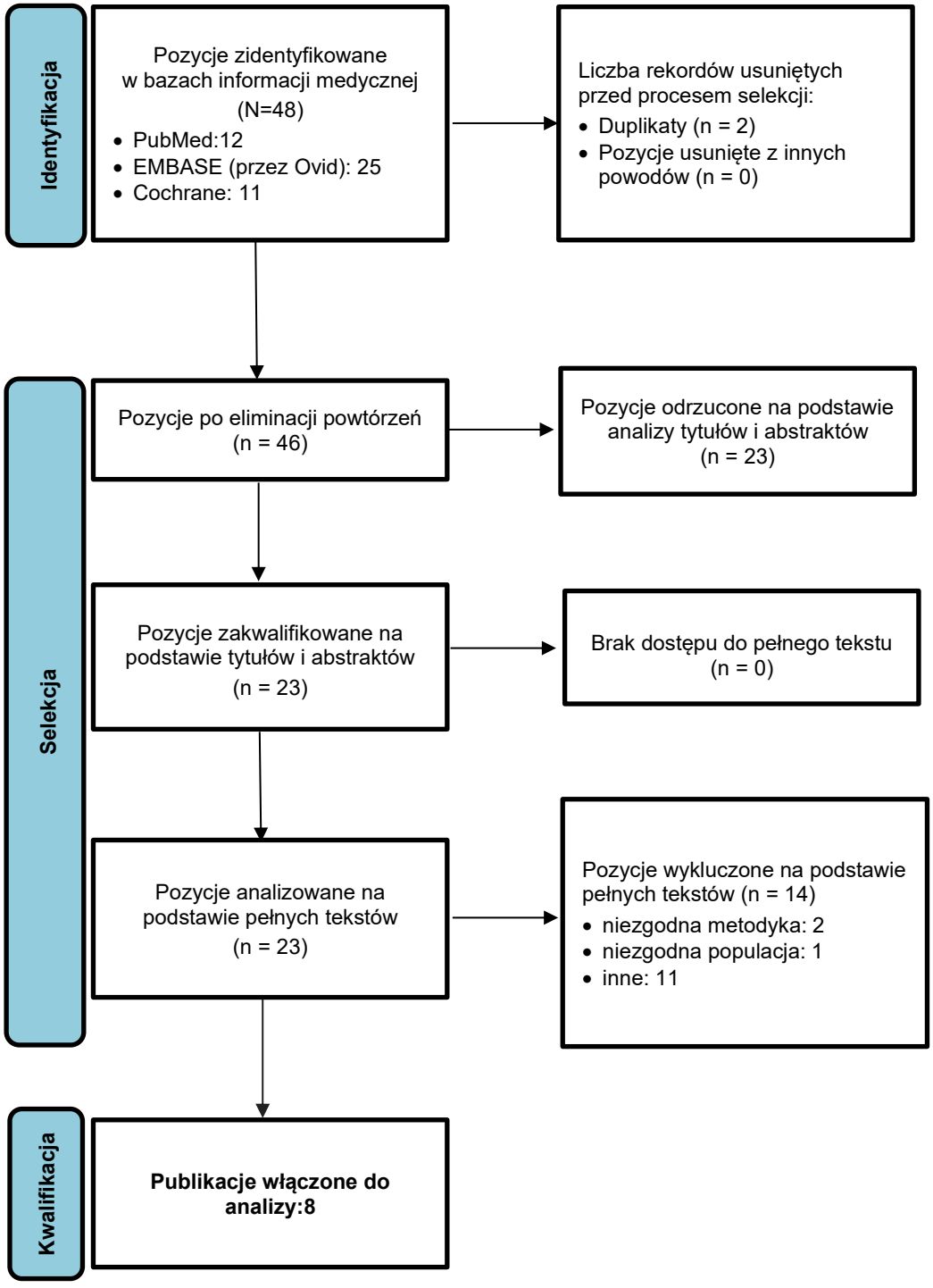
Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Tibsovo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2026)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 591 587
#2	randomized controlled trial.af.	1 259 141
#3	controlled clinical trial.af.	443 806
#4	placebo.af.	510 569
#5	clinical trials.af.	603 157
#6	(Tibsovo OR ivosidenib).af.	2 020
#7	(ivosidenib AND azacitidine).af.	697

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	(acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL).af.	165 598
#9	(IDH1 OR isocitrate dehydrogenase-1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR isocitrate dehydrogenase NADP OR NADP isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitric dehydrogenase OR NADP isocitric dehydrogenase OR NADP-linked isocitrate dehydrogenase OR NADP-specific isocitrate dehydrogenase OR IDH1-mutated OR IDH1 mutation*).af.	18 511
#10	(initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed).af.	306 645
#11	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 305 810
#12	6 AND 7 AND 8 AND 9 AND 10 AND 11	67
#13	Wyniki ograniczono do daty publikacji od 2024 r.	25

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji (data wyszukiwania: 04.09.2026 r.)
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.