

Warszawa, dnia 11.09.2026 r.

Pełnomocnik

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Burakowska 14

01-066 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 24 sierpnia 2026 r.,
znak sprawy: OTLI.4131.6.2026 – lek Tibsovo.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 24 sierpnia 2026 r., znak sprawy: OTLI.4131.6.2026, dotyczącego wezwania do uzupełnienia i wyjaśnienia niezgodności w analizach przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Tibsovo (iwosydenib), tabletki powlekane, 250 mg, opakowanie 60 szt., GTIN: 03664898120737** w ramach programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345), uprzejmie przedstawiamy poniższe stanowisko.

Wskazane przez Agencję uwagi zostały szczegółowo przeanalizowane, a poniżej przedstawiono odniesienie do poszczególnych punktów oraz wyjaśnienia i/lub uzupełnienia dokumentacji zgodnie z wymogami określonymi w obowiązujących przepisach prawa, w tym w szczególności w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.¹

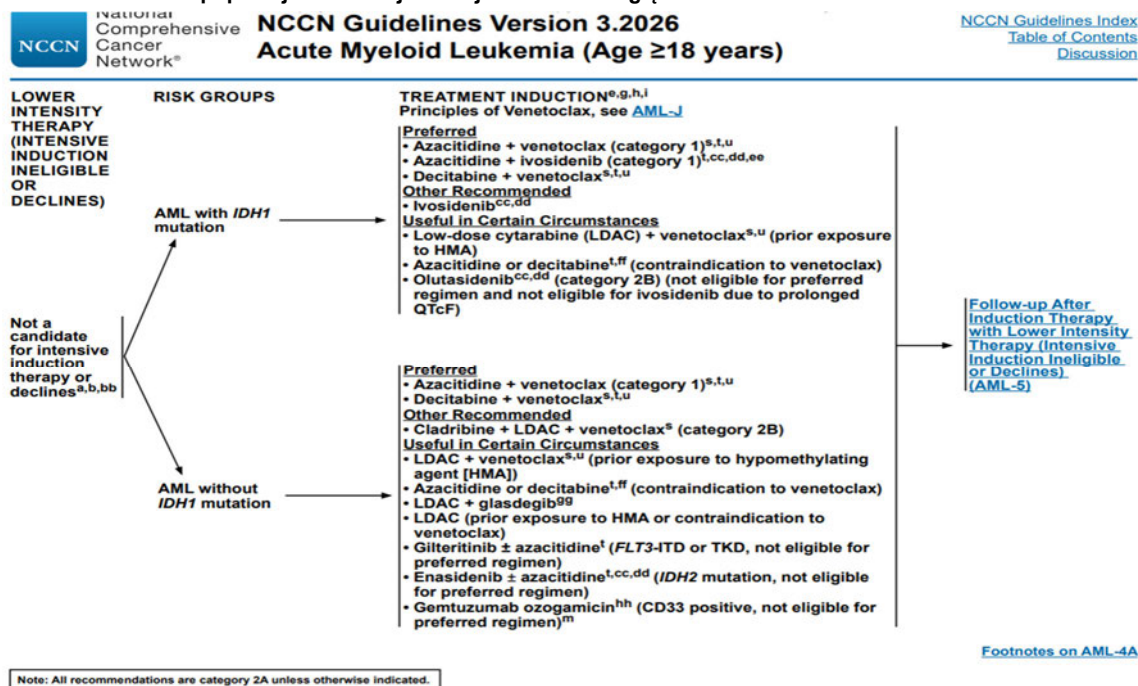
¹ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

I. Odpowiedź na uwagi do całości analiz

1. Dotyczy braku aktualności analiz na dzień złożenia wniosku:

- a. Przeanalizowano uwagę dotyczącą konieczności uwzględnienia najnowszych wytycznych NCCN *Acute Myeloid Leukemia* v.5.2026. Przeprowadzona analiza wskazuje, że wytyczne te zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku i formułują tożsame zalecenia terapeutyczne z zaleceniami zawartymi w wersji NCCN v.3.2026, które uwzględniono w APD (Rysunek 1, Rysunek 2). Jedyną różnicą pomiędzy v.5.2026 i v.3.2026 jest uwzględnienie wśród innych rekomendowanych opcji trójskładnikowego schematu leczenia złożonego z decytabiny, wenetoklaksu i cedazurydyny, przeznaczonej dla chorych w wieku ≥ 75 lat lub z chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi zastosowanie intensywnej terapii indukcyjnej. Niemniej jest to opcja nierefundowana w Polsce. Powyższe oznacza, że w wytycznych NCCN v.5.2026 brak jest zmian, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie w ramach APD, a informacje zawarte w przedłożonej analizie są aktualne na dzień złożenia wniosku.

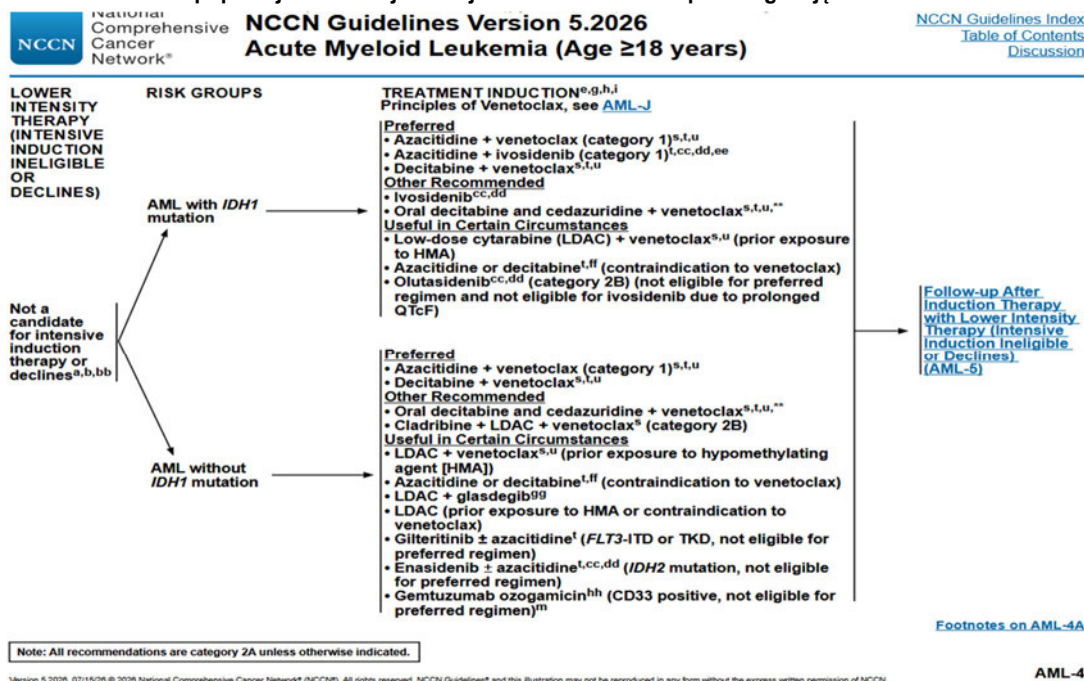
Rysunek 1.
Zalecenia NCCN dla populacji docelowej – wersja v.3.2026 uwzględniona w APD



AML-4

Rysunek 2.

Zalecenia NCCN dla populacji docelowej – wersja v.5.2026 wskazana przez Agencję



- Przegląd analiz ekonomicznych przeprowadzono 08.05.2026. Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań nie określa wymogu jego aktualizacji na dzień złożenia wniosku. Ze względu na krótki czas, jaki upłynął od momentu przeprowadzenia przeglądu do daty złożenia wniosku (mniej niż 3 miesiące) należy uznać, że dostarczony przegląd spełnia kryterium aktualności.
- W wersji AKL 2.0 Rozdz. A.1. zaktualizowano dodatkowe źródła informacji tj. wskazane w piśmie rejestry i raporty z badań klinicznych (FDA, EMA, ClinicalTrials.gov) oraz dane ze stron ASH i ASCO, w ramach których nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL. W związku z powyższym, informacje przedstawione w ramach AKL należy uznać za aktualne na dzień złożenia wniosku.
- Przegląd użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w październiku 2023 roku. Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań nie określa wymogu jego aktualizacji na dzień złożenia wniosku. Jednocześnie Wytyczne HTA AOTMiT wskazują, że za aktualny uznaje się przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przeprowadzony w okresie do 5 lat przed datą złożenia wniosku. Przeprowadzony przegląd spełnia zatem kryterium aktualności. Jednocześnie należy zauważyć, że: **1)** w ramach prac przeanalizowano referencje dla użyteczności stanów zdrowia w odnalezionych analizach ekonomicznych (a przeszukanie dla analiz ekonomicznych miało miejsce w maju 2026 i miało charakter systematyczny), co zaznaczono w dokumencie analizy ekonomicznej oraz **2) użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej opierają się o dedykowaną analizę opartą**

o indywidualne dane z badania AGILE z uwzględnieniem polskich norm użyteczności i wydają się być najbardziej wartościowym źródłem, a zatem ewentualna aktualizacja przeglądu systematycznego najprawdopodobniej nie wpłynie na wyniki i wnioski płynące z analizy. W konsekwencji odstąpiono od aktualizacji przeprowadzonego przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

2. W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie dotyczącą uwzględnienia dodatkowych komparatorów Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko, że **jedynym właściwym komparatorem dla IVO+AZA w analizowanej populacji jest VEN+AZA.**

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA komparatorem jest technologia opcjonalna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu i dostępna na terytorium Polski. Jednocześnie, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej technologii powinna być w pierwszej kolejności aktualna praktyka medyczna, tj. sposób postępowania, który w praktyce klinicznej zostanie prawdopodobnie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukcyjnej, aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują IVO+AZA oraz VEN+AZA jako preferowane opcje terapeutyczne. **VEN+AZA jest ponadto opcją finansowaną ze środków publicznych w populacji docelowej, a tym samym jedyną spośród dostępnych technologii, która stanowi bezpośrednią alternatywę dla IVO+AZA i może zostać przez nią zastąpiona w rzeczywistej praktyce klinicznej.**

Pozostałe terapie inne niż IVO+AZA i VEN+AZA tj. AZA, LDAC oraz LDAC+CLA stanowią aktualnie rozwiązania możliwe do rozważenia w szczególnych sytuacjach klinicznych, kiedy niemożliwe jest zastosowanie schematu IVO+AZA lub VEN+AZA. Natomiast BSC stosowane jest przede wszystkim u pacjentów, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne lub dalsze leczenie przeciwnowotworowe nie jest możliwe, co oznacza pacjentów niekwalifikujących się do proponowanego programu lekowego. Tym samym fakt finansowania AZA, LDAC, LDAC+CLA czy BSC ze środków publicznych nie przesądza o zasadności uznania tych technologii za komparatory dla IVO+AZA. **Kluczowe znaczenie ma bowiem to, czy dana technologia stanowi aktualną praktykę kliniczną, która zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję. W przypadku IVO+AZA wskazane opcje nie spełniają tego warunku, ponieważ dotyczą odmiennej subpopulacji pacjentów.**

Powyższe znajduje również bezpośrednie potwierdzenie w wypowiedzi polskiego eksperta klinicznego opisującego rzeczywistą praktykę leczenia AML. Prof. Agnieszka Wierzbowska w materiale opublikowanym 2 stycznia 2025 r. na portalu Hematoonkologia.pl, odnosząc się do objęcia refundacją IVO+AZA, wskazała: „Do tej pory u wszystkich chorych, którzy nie kwalifikowali

się do intensywnego leczenia, stosowaliśmy wenetoklaks z azacytydyną”². Wypowiedź ta wskazuje, że bezpośrednio przed refundacją IVO+AZA, VEN+AZA stanowił w praktyce klinicznej jedyną stosowaną opcję aktywnego leczenia systemowego w populacji docelowej, a wprowadzenie IVO+AZA umożliwiło wyodrębnienie spośród tych pacjentów grupy z mutacją IDH1, u której może zostać zastosowana terapia ukierunkowana molekularnie. Tym samym również rzeczywista praktyka kliniczna wskazuje na schemat VEN+AZA jako jedyną opcję terapeutyczną stosowaną w praktyce klinicznej i możliwą do zastąpienia przez IVO+AZA.

Analogiczne wnioski wynikają z raportu TLI dla ocenianej interwencji – produktu leczniczego Tibsovo³, przygotowanego przez Agencję. Pomimo zidentyfikowania przez analityków Agencji AZA, LDAC i BSC jako dostępnych wówczas opcji terapeutycznych, za właściwy komparator dla IVO+AZA ostatecznie uznano VEN+AZA. Warto również przypomnieć, że od czasu przygotowania raportu TLI nie pojawiły się w analizowanej populacji żadne nowe opcje terapeutyczne, z wyjątkiem objęcia refundacją samej ocenianej interwencji IVO+AZA, ani nie zidentyfikowano zmian w praktyce klinicznej, które uzasadniałyby zmianę wcześniejszego podejścia do wyboru komparatora. Aktualne wytyczne nadal wskazują IVO+AZA i VEN+AZA jako preferowane strategie leczenia.

Sam fakt prowadzenia obecnej oceny w ramach innej ścieżki refundacyjnej nie stanowi podstawy do odmiennego zdefiniowania aktualnej praktyki klinicznej dla tej samej populacji pacjentów. Ani ustawa o refundacji⁴ ani ustawa o Funduszu Medycznym⁵ nie wskazują na odmienne zasady definiowania aktualnej praktyki klinicznej lub doboru komparatora w zależności od ścieżki oceny technologii. Przyjęcie odmiennego podejścia prowadziłoby do nieuzasadnionego i absurda wniosku, że dla tej samej populacji pacjentów i tej samej technologii mogą jednocześnie funkcjonować dwie różne „aktualne praktyki kliniczne”, wyłącznie w zależności od trybu prowadzonej oceny. W konsekwencji odmienny tryb oceny nie stanowi merytorycznej podstawy do zakwestionowania wniosków sformułowanych wcześniej przez Agencję w raporcie TLI dotyczących właściwego komparatora dla IVO+AZA.

W związku z powyższym VEN+AZA pozostaje jedynym komparatorem odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną oraz rzeczywistą alternatywę dla IVO+AZA w analizowanej populacji. Uwzględnienie AZA, LDAC, LDAC+CLA lub BSC jako dodatkowych komparatorów nie znajduje uzasadnienia w aktualnych wytycznych, miejscu tych technologii w ścieżce terapeutycznej, rzeczywistej praktyce klinicznej ani w zmianach, jakie zaszły od czasu wcześniejszej oceny

² Katarzyna Pinkosz (2025). Refundacja iwosydenib od stycznia 2025 r. Eksperti: to kolejny przełom w leczeniu AML
<https://hematoonkologia.pl/ostre-bialaczki/id/7568-refundacja-iwosydenib-od-stycznia-2025-r-eksperti-to-kolejny-przelom-w-leczeniu-aml>

³ AOTMiT. (2024) Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024 Nr: WS.425.5.2023.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%205%202023%20TLI%20Tibsovo%20AML%20BIP_REOPTR.pdf

⁴ Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2026 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
(<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20260000253>)

⁵ Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym z późniejszymi zmianami
(<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001875>)

IVO+AZA przez Agencję. **W konsekwencji przyjęty w analizach HTA wybór komparatora pozostaje zasadny i nie wymaga dostosowania.**

II. Odpowiedź na uwagi do analizy klinicznej (AKL)

1. Odpowiedź na brak przedstawienia porównania ze wszystkimi aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi przedstawiono powyżej (I. Uwagi do całości analiz, pkt 2.).
2. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że wskazane w piśmie punkty końcowe (TTCR, TTCRh, TTCRi, DOCR, DOCRh, DOCRi) dotyczą czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). **Szczegółowe wyniki dla tych punktów końcowych zostały przedstawione w AKL Rozdz. 6.1.3., zarówno w formie opisowej jak i tabelarycznej (tabela 11. AKL).** Jednocześnie warto podkreślić, że zaprezentowane wyniki pozwalają na kompleksową ocenę IVO+AZA w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Rozbieżność wskazana przez Agencję wynikała z zastosowanego nazewnictwa w charakterystyce badania AGILE (Rozdz. A.2. str. 72 AKL) dla punktów końcowych wymienionych w piśmie względem sposobu ich prezentacji w części wynikowej AKL. W celu zapewnienia spójności dokonano ujednolicenia opisu punktów końcowych w tabelarycznej charakterystyce badania AGILE (Rozdz. A.2. AKL), tak aby odpowiadał on nazewnictwu zastosowanemu przy prezentacji wyników w AKL. Korekta ma charakter redakcyjny i nie wpływa na zakres przedstawionych wyników ani na wnioskowanie z analizy.

3. W odpowiedzi na uwagę Agencji, Wnioskodawca pragnie wskazać, że w Tabeli 36, Rozdz. 8.2. AKL wersja 2.0 uzupełniono o raportowane w bazie FDA AEMS (<https://fis.fda.gov/>) dane, w tym dotyczące zgonów dla IVO, AZA oraz VEN.
4. W odpowiedzi na uwagę Agencji Wnioskodawca wyjaśnia, że **w opisie badania RWD (Rozdz. 5.2 AKL) wskazano, iż autorzy publikacji Lachowiez 2025 nie przedstawili szczegółowych informacji dotyczących dawkowania IVO+AZA.** Tym samym brak szczegółowego opisu dawkowania w AKL wynika z ograniczeń dostępnych danych źródłowych, a nie z pominięcia informacji, dlatego przedstawiony opis badania należy uznać za adekwatny do zakresu informacji dostępnych w publikacji źródłowej. Jednocześnie należy zauważyć, że badanie Lachowiez 2025 stanowiło jedyne zidentyfikowane badanie RWD przeprowadzone w ocenianej populacji docelowej i obejmowało pacjentów leczonych w rutynowej praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych. Chociaż brak szczegółowych danych dotyczących dawkowania należy uznać za ograniczenie badania, to z uwagi na jego obserwacyjny charakter oraz fakt, że obejmowało ono pacjentów leczonych w rutynowej praktyce klinicznej z zastosowaniem zarejestrowanego produktu leczniczego, zasadne jest przyjęcie, że terapia była prowadzona zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu, tj. dawkowaniem określonym w informacji o produkcie obowiązującej w USA (dawkowanie tożsame z ChPL zatwierdzoną przez EMA). **W związku z brakiem informacji**

wskazujących na stosowanie odmiennego schematu leczenia nie ma podstaw do założenia, że dawkowanie stosowane w badaniu Lachowiez 2025 odbiegało od dawkowania zarejestrowanego. Jednocześnie Wnioskodawca pragnie poinformować, że zwrócił się bezpośrednio do autorów badania Lachowiez 2025 z prośbą o przekazanie informacji dotyczących schematu dawkowania stosowanego w badaniu RWD. Do momentu przygotowania niniejszej odpowiedzi nie uzyskano informacji zwrotnej. W przypadku otrzymania odpowiedzi autorów stosowne dane zostaną przekazane Agencji w późniejszym terminie.

III. Odpowiedź na uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

1. W opracowanych analizach AE oraz BIA wyniki podstawowe analizy wygenerowano przy uwzględnieniu takich założeń cenowych, jak wymieniono w piśmie, tj.:

- w wariancie z RSS uwzględniono cenę leku Tibsovo przy uwzględnieniu proponowanego RSS oraz przy uwzględnieniu rzeczywistych cen VEN i AZA,
- w wariancie bez RSS uwzględniono wykazową cenę leku Tibsovo oraz wykazowe ceny VEN i AZA.

Ocena wpływu proponowanego RSS dla Tibsovo na wyniki analizy jest możliwa dzięki uwzględnionemu scenariuszowi analizy wrażliwości o nazwie K_LEKI. W scenariuszu tym, zgodnie z jego opisem, zostały przeprowadzone obliczenia przy uwzględnieniu 1) ceny z RSS dla Tibsovo oraz cen wykazowych VEN i AZA lub 2) ceny wykazowej dla Tibsovo oraz cen rzeczywistych VEN i AZA. Odpowiednie obliczenia dotyczą zarówno analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki tych obliczeń. Pełny zestaw wyników dostępny jest w dokumencie analizy oraz możliwy do uzyskania w modelach obliczeniowych dla analiz.

Tabela 1.
Wyniki analizy ekonomicznej dla uwzględnionych cen leków

Wariant / scenariusz analizy	Cena IVO	Cena VEN i AZA	ICUR	Cena progowa / ICUR
Z RSS, podstawowa	RSS	Realne	██████	██████
Z RSS, wrażliwości (K_Leki)	RSS	Wykazowe	██████	██████
Bez RSS, podstawowa	wykazowa	Wykazowe	██████	██████
Bez RSS, wrażliwości (K_Leki)	wykazowa	Realne	██████	██████

Tabela 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet dla uwzględnionych cen leków – wydatki inkrementalne [mln zł]

Wariant / scenariusz analizy	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Z RSS, podstawowa	■	■	■	■	■	■	■
Z RSS, wrażliwości (K_Leki)	■	■	■	■	■	■	■
Bez RSS, podstawowa	■	■	■	■	■	■	■
Bez RSS, wrażliwości (K_Leki)	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki przedstawione w powyższych tabelach jasno wskazują, że przyjęcie cen wykazowych dla jednej z porównywanych technologii oraz rzeczywistych kosztów z RSS dla komparatora jest w oczywisty sposób tendencyjne / obciążone w kierunku wnioskowania o braku efektywności kosztowej.

- W analizie porównanie efektywności IVO+AZA i VEN+AZA przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem MAIC. W konsekwencji we wniosku refundacyjnym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W analizie przedstawiono wyniki ekonomiczne w postaci wartości ICUR oraz wynikających z nich cen progowych, jak w standardowych analizach HTA oraz dodatkowo, ze względu na bazowanie na wynikach porównania pośredniego, wyniki w postaci wartości CUR oraz ceny progowej wyznaczonej względem kosztów, zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej („[...] to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”).

IV. Odpowiedź na uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

- W ramach odpowiedzi na uwagę Agencji w pliku obliczeniowym analizy BIA dodano formuły wyznaczające liczbę pacjentów, którzy w danym roku kontynuują leczenie z lat wcześniejszych, gdzie przez kontynuację leczenia w roku kolejnym rozumie się otrzymanie co najmniej jednej dawki leku. Uzyskane wyniki dla pacjentów leczonych IVO + AZA przedstawiono poniżej.

Tabela 3.

Liczba pacjentów leczonych IVO w latach 2027-2033

Parametr	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Scenariusz istniejący							
Liczba pacjentów leczonych IVO, w tym:	■	■	■	■	■	■	■
rozpoczynający leczenie	■	■	■	■	■	■	■
kontynuujący leczenie z lat wcześniejszych	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy							

Parametr	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033
Liczba pacjentów leczonych IVO, w tym:							
rozpoczynający leczenie							
kontynuujący leczenie z lat wcześniejszych							

Zmodyfikowany plik obliczeniowy przekazano razem z niniejszym pismem. Wyniki oszacowań dostępne są na arkuszu 'Wyniki_BIA'.

- Liczba pacjentów, u których zastosowano terapię IVO+AZA w 2025 roku wynosi 48 pacjentów zgodnie z danymi NFZ (dane prezentowane w portalu IkarPro). Jednocześnie liczba pacjentów z populacji docelowej w roku 2025 wynosi 56 pacjentów zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie BIA Tibsovo 2024 rozpatrywanej w ramach wniosku refundacyjnego TLI. Pierwszą sprzedaż produktu Tibsovo odnotowano w lutym 2025 roku (1 opakowanie), następnie w marcu 9 opakowań. W rozważaniach założono zatem, że sprzedaż w roku 2025 odpowiada realnie 10-ciu miesiącom sprzedaży (1 opakowanie w lutym uznano za zaniedbywalne). Przeliczając zatem liczbę 48 pacjentów w realnie 10 miesiącach refundacji na 12 miesięcy otrzymano prognozę 58 pacjentów na rok $(48/10 \cdot 12)$, [REDACTED]

Jednocześnie należy podkreślić, że założenie [REDACTED], biorąc pod uwagę charakterystykę analizowanej terapii – IVO+AZA to jedyne dostępne leczenie celowane dla pacjentów z mutacją IDH1. [REDACTED]. Ponadto, w momencie rozpoczęcia refundacji IVO dołączył do funkcjonującego programu lekowego, co dodatkowo ułatwiło natychmiastowe osiągnięcie dla tej terapii docelowych udziałów (brak potrzeby uruchamiania programu od podstaw).

V. Odpowiedź na uwagi do źródeł informacji

- W wersji 2.0 AKL Rozdz. 8.1. uzupełniono źródło danych przeszukiwanych w ramach analizy bezpieczeństwa stron internetowych URPL i FDA.