



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Tibsovo (iwosydenib)**
w ramach programu lekowego:
B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową
(ICD-10: C.92.0)”
Analiza weryfikacyjna

OTLI.4131.6.2026

Data ukończenia: 8 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Servier Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Servier Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b 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, z późn.zm.)¹⁾ i art. 35a 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, z późn.zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Servier Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b 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, z późn.zm.)¹⁾ i art. 35a 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, z późn.zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b 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, z późn.zm.)¹⁾ i art. 35a 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, z późn.zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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, z późn.zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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, z późn.zm.).

Wykaz wybranych skrótów

2-HG	2-hydroksyglutaran
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukaemia)
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (absolute neutrophil count)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
ASMR	dodatkowa korzyść terapeutyczna (amélioration du service médical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AZA	azacytydyna (azacitidine)
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CCA	rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma)
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CED	cedazurydyna (cedazuridine)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLA	kladrybina (cladribine)
CR	całkowita remisja (complete remission)
CRh	całkowita remisja z częściową regeneracją szpiku kostnego (complete remission with partial hematologic recovery)
CRi	całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (complete remission with incomplete hematologic recovery)
CRi/p	całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją płytek krwi (complete remission with incomplete platelet recovery)
CTH	chemioterapia (chemotherapy)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
DEC	decytamina (decitabine)
DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide
DOR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiogram
ELN	European Leukemia Network
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz Oceny Jakości Życia Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Nowotworów, wersja podstawowa 30-punktowa (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30)
EQ-5D-3L	kwestionariusz EuroQol: 5 wymiarów, 3 poziomy (EuroQol 5-Dimension, 3-Level questionnaire)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol: 5 wymiarów, 5 poziomów (EuroQol 5-Dimension, 5-Level questionnaire)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	efektywna wielkość próby (effective sample size)
FEV1	natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)

G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicą normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HMA	leki hipometylujące (hypomethylating agent)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	dożylnie (intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDH1	dehydrogenaza izocytrynianu 1 (isocitrate dehydrogenase 1)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVO	ivosydenib (ivosidenib)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDAC	cytarabina w małej dawce (low-dose cytarabine)
LD-Ara-C	arabinozyd cytozyny w małej dawce (low-dose cytosine arabinoside)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MAIC	dopasowane porównanie pośrednie (matching-adjusted indirect comparison)
MRD	mierzalna choroba resztkowa (measurable residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NE	niemożliwe do oszacowania (not estimated)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (next generation sequencing)
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NR	nie osiągnięto (not reached)
OLU	olutasidenib (olutasidenib)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
p.o.	doustnie (per os)
PCR	reakcja łańcuchowej polimerazy (polymerase chain reaction)
PD	progresja choroby (progressive disease)
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSM	model przeżycia podzielonego (partitioned survival model)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QTc	skorygowany względem częstości rytmu serca odstęp QT
QTcF	skorygowany względem częstości rytmu serca odstęp QT obliczony metodą Fridericia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (risk management plan)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence)
s.c.	podskórnice (subcutaneous)
SCT	przeszczepienie szpiku kostnego (stem-cell transplant)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMR	korzyść terapeutyczna (service médical rendu)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TI	niezależność od transfuzji (transfusion independence)
TLI	technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
ToT	czas trwania leczenia (time of treatment)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse event)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
ULN	górna granica normy (upper limit of normal)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VEN	wenetoklaks (venetoclax)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
α-KG	alfaketoglutaran

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.3. Dodatkowe informacje	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	39
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	39
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	42
6. Ocena analizy wpływu na budżet	44
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	44
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	44
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	44
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	48

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	49
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	51
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	54
10.	Źródła	56

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.08.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1256.2026.2.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Tibsovo (iwosydenib) 250 mg, tabletki powlekane, 60 sztuk, GTIN: 03664898120737
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1371.0 Iwosydenib

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

Wnioskodawca

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Burakowska 14

01-066 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tibsovo (iwosydenib) w ramach programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C.92.0)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tibsovo jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje leczenie, w skojarzeniu z azacytydyną, 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 kwalifikują się do standardowej chemoterapii indukcyjnej.

Produkt leczniczy Tibsovo (iwosydenib) jest obecnie refundowany w Polsce w powyższym wskazaniu w ramach programu B.114., jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (TLI).

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obejmuje:



Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tibsovo

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena efektywna ** [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Tibsovo (iwosydenib) 250 mg, tabletki powlekane, 60 sztuk						bezpłatnie	0,00
Z RSS							bezpłatnie	0,00

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

³ Raporty refundacyjne Centrali NFZ za: 2025 rok <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8903.html>; styczeń – czerwiec 2026 roku <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,9003.html> [dostęp: 28.09.2026].

Problem zdrowotny⁴

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest agresywnym nowotworem układu krwiotwórczego wywodzącym się z komórek prekursorowych linii mieloidalnej. Nieleczona prowadzi do zgonu zwykle w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania. Choroba występuje głównie u osób starszych, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 65 lat. Ostre białaczki stanowią ok. 40% wszystkich zachorowań na białaczki u dorosłych, z czego około 80% przypadków stanowi AML. Mutacje genu IDH1 występują u około 6–10% chorych na AML i wiążą się z gorszym rokowaniem, w tym krótszym przeżyciem całkowitym oraz niższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji całkowitej. Mechanizm patogenetyczny mutacji IDH1 związany jest z nadmierną produkcją 2-hydroksyglutaranu, prowadzącą do zaburzenia różnicowania komórek krwiotwórczych. Zgodnie z danymi z lat 2014–2021 pacjenci w Polsce niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii (tzw. populacja UNFIT) stanowili ok. 42% wszystkich chorych na AML⁵. Mimo postępów terapeutycznych AML pozostaje chorobą o niekorzystnym rokowaniu, a 5-letni wskaźnik przeżycia chorych wynosi około 32%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej, iwosydenib (IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) stanowi rekomendowaną opcję leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Alternatywne opcje terapeutyczne obejmują leczenie hipometylujące (AZA, DEC), schematy oparte na wenetoklaksie (AZA + VEN, DEC + VEN, LDAC + VEN), małe dawki cytarabiny (LDAC) oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W wybranych przypadkach klinicznych pacjentom zaleca się również IVO w monoterapii lub olutasidenib (OLU). Polskie wytyczne PTOK 2020 zostały opublikowane przed rejestracją leku Tibsovo.

Komparator przyjęty przez wnioskodawcę stanowi wenetoklaks stosowany w skojarzeniu z azacytydyną (VEN+AZA). W ocenie analityków Agencji wybór schematu VEN+AZA jako komparatora jest zasadny, jednak zestaw technologii alternatywnych powinien również uwzględniać pozostałe opcje terapeutyczne, które są rekomendowane w wytycznych klinicznych lub stosowane w polskiej praktyce klinicznej w populacji pacjentów z AML niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukcyjnej, tj. AZA w monoterapii, cytarabinę w małych dawkach (LDAC), cytarabinę w małych dawkach w skojarzeniu z kladrybiną (LDAC+CLA) oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dr n.med. Michała Witkowskiego – Prezesa Fundacji na Rzecz Pomocy Chorym na Białaczki. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr Witkowski podkreślił, że aktualnie dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, cechują się ograniczoną skutecznością i nie zapewniają trwałej kontroli choroby u wielu chorych. Ekspert zwrócił również uwagę na istotny problem związany z koniecznością częstych przetoczeń krwi, leczenia infekcji oraz hospitalizacji pacjentów.

Według dr Witkowskiego główne wyzwania związane ze stosowaniem ocenianej technologii dotyczą właściwej kwalifikacji chorych oraz ich monitorowania, w tym zapewnienia szybkiego dostępu do diagnostyki molekularnej umożliwiającej potwierdzenie obecności mutacji IDH1, a także uwzględnienia potencjalnych interakcji lekowych. Ekspert zwrócił również uwagę na konieczność monitorowania bezpieczeństwa terapii w związku z ryzykiem wystąpienia m.in. zespołu różnicowania oraz wydłużenia odstępu QT, co może wymagać odpowiedniego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: badanie rejestracyjne AGILE, badanie RWE (*Lachowiec 2025*) oraz dwa przeglądy systematyczne *Aiman 2023* oraz *SLR 2023*. Ponadto, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem wybranym przez wnioskodawcę, przedstawiono wyniki porównania pośredniego IVO+AZA względem VEN+AZA przeprowadzonego z wykorzystaniem metod metaanalizy sieciowej (NMA) oraz

⁴ Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Tibsovo, Agencja oceny technologii medycznych i Taryfikacji, 2024 r.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%205%202023%20TLI%20Tibsovo%20AML%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 15.09.2026].

⁵ Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0), Analiza weryfikacyjna AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecaniamz/2021/161/AWA/161AWAOT.4231.55.2021VenclyxtoBIPREOPTR.pdf> [dostęp: 29.09.2026].

dopasowania populacji pacjentów (MAIC). Wyniki porównania bezpieczeństwa zaprezentowano natomiast z zastosowaniem metody Büchera.

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej IVO+AZA stanowią wyniki badania AGILE.

Badanie kliniczne z randomizacją AGILE

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu AGILE oceniano skuteczność skojarzenia IVO+AZA w porównaniu z PLC+AZA u dorosłych pacjentów z nieleczoną uprzednio AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Ocenę większości punktów końcowych przeprowadzono 18.03.2021 r. Wyniki dla OS oceniono ponownie 30.06.2022 r.

Terapia IVO+AZA wykazała statystycznie istotną przewagę nad terapią PLC+AZA w zakresie OS, EFS, ORR, CR oraz CR+CRh. Należy wskazać, że w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. EFS, jednakowe wartości mediany w obu grupach wynikały z przyjętej definicji niepowodzenia leczenia – przewagę ocenianej interwencji wykazano na podstawie współczynnika hazardu oraz wyższego prawdopodobieństwa EFS w kolejnych punktach czasowych.

Wyniki porównania IVO+AZA vs PLC+AZA, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,4 mies. (DCO: 18.03.2021 r.), wyglądały następująco:

- mediana OS [mies.]: 24,0 vs 7,9; HR=0,44, p=0,0005;
- mediana EFS [mies.]: 0,03 vs 0,03; HR=0,33, p=0,0011;
 - 6-mies. EFS [%]: 39,9% vs 20,3%;
 - 12-mies. EFS [%]: 37,4% vs 12,2%;
 - 18-mies. EFS [%]: 33,3% vs 6,1%;
- wartość ORR [%]: 63 vs 19; RR= 3,30, OR=7,2, p<0,0001;
- wartość CR [%]: 47 vs 15; RR=3,18, OR=4,8, p<0,0001;
- wartość CR+CRh [%]: 53 vs 18; RR=3,0, OR=5,0, p<0,0001.

Również dla mediany okresu obserwacji równej 28,6 mies. (DCO: 30.06.2022 r.) wykazano, że mediana przeżycia całkowitego (OS) była istotnie statystycznie wyższa w grupie IVO+AZA, niż w grupie PLC+AZA i wyniosła odpowiednio 29,3 mies. vs 7,9 mies. (HR=0,42, p=0,0001).

Jakość życia zależną od zdrowia u pacjentów w badaniu oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30. Wyniki analizy kwestionariusza wykazały istotne statystycznie różnice między grupami IVO+AZA i PLC+AZA w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w 2., 7. i 9. cyklu leczenia oraz w zakresie zmęczenia w 7., 9. i 13. cyklu leczenia, na korzyść terapii IVO+AZA. Należy jednak podkreślić, że odsetek wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy zmniejszał się w kolejnych cyklach leczenia, a po 19. cyklu nie było dostępnych wyników oceny jakości życia wśród chorych, którzy otrzymywali PLC+AZA, co stanowi ograniczenie w interpretacji oceny HRQoL.

Badanie RWD *Lachowiez 2025*

W badaniu opartym na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej *Lachowiez 2025* oceniano skuteczność schematu IVO+AZA/DEC względem wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z AZA lub DEC (VEN+AZA/DEC). Mediany okresu obserwacji wyniosły odpowiednio 7,1 mies. w grupie pacjentów leczonych IVO+AZA/DEC oraz 8,8 mies. w grupie otrzymującej VEN+AZA/DEC.

W porównaniu z VEN+AZA/DEC, stosowanie IVO+AZA/DEC wiązało się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów z 6-miesięcznym EFS (55,8% vs 38,4%; HR=0,782, p=0,006), a także wyższym odsetkiem chorych osiągających CR (43% vs 26%; RR=1,62, p=0,007) oraz CR+CRi/p (63% vs 48%; RR=1,30, p=0,019).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu AGILE odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, był istotnie statystycznie niższy w grupie IVO+AZA niż w grupie PLC+AZA (68% vs 84%; RR=0,81 [95%CI: 0,67; 0,98]). Podobną zależność zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do zgonu, które występowały rzadziej w grupie IVO+AZA w porównaniu do grupy PLC+AZA (15% vs 31%; RR=0,49 [95%CI: 0,26; 0,93]). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), a także TRAE ≥ 3 . stopnia oraz ciężkie TRAE raportowano częściej w grupie IVO+AZA niż w grupie PLC+AZA – różnica wyników nie osiągnęła jednak istotności statystycznej. W żadnej z badanych grup nie zgłoszono natomiast TRAE prowadzących do zgonu.

Najczęściej występujące AEs w grupie interwencji obejmowały: nudności (44%), wymioty (42%), gorączkę (38%), anemię (33%), zaparcia (32%) oraz neutropenię (31%). Z kolei w grupie komparatora najczęściej raportowano: zaparcia (53%), zakażenia (51%), gorączkę (43%), biegunkę (39%), gorączkę neutropeniczną (34%) oraz osłabienie (34%).

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że w porównaniu z PLC+AZA, stosowanie IVO+AZA wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zaparć oraz osłabienia, przy jednoczesnym istotnym zwiększeniu ryzyka leukocytozy, wydłużenia odstępu QT, bólu głowy oraz wystąpienia krwaków. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej *Lachowiez 2025* odnotowano, że stosowanie IVO+AZA/DEC wiązało się z istotnie statystycznie niższą częstością występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia względem VEN+AZA/DEC (2% vs 8%; RR=0,21, p=0,0082). Dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Porównanie pośrednie metodą Büchera

Analiza wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie IVO+AZA wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich AEs w porównaniu do leczenia VEN+AZA (68% vs 83%; RR=0,71 [95%CI: 0,57; 0,88]). Ponadto stwierdzono, że ryzyko wystąpienia epizodów gorączki neutropenicznej (28% vs 42%; RR=0,37 [95%CI: 0,20; 0,68]), zakażeń (35% vs 84%; RR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82]) oraz zaparć (32% vs 43%; RR=0,55 [95%CI: 0,35; 0,88]) było istotnie niższe wśród pacjentów otrzymujących IVO+AZA niż w grupie chorych leczonych VEN+AZA.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W wariantcie podstawowym analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dożywnotni horyzont czasowy (100 lat).

Ze względu na odmienne założenia dotyczące ceny komparatora VEN+AZA w wariantach z RSS (cena rzeczywista) i bez RSS (cena wykazowa), analizę podstawową uzupełniono o wyniki scenariusza analizy wrażliwości bez RSS, w którym uwzględniono rzeczywistą cenę komparatora.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie IVO+AZA w miejsce VEN+AZA jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania IVO+AZA vs VEN+AZA, w perspektywie NFZ, wyniósł ok. [redacted] zł/QALY w wariantcie bez uwzględnienia RSS (wyniki na podstawie scenariusza przyjętego w analizie wrażliwości) oraz ok. [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących IVO+AZA z VEN+AZA, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Jednocześnie analitycy Agencji uznali sposób wyznaczenia przez wnioskodawcę cen zbytu netto leku Tibsovo, wynikających z art. 13 ustawy o refundacji za nieprawidłowy. W konsekwencji przeprowadzono obliczenia własne.

Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Tibsovo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy progowi opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została oszacowana na [redacted] zł w wariantcie uwzględniającym RSS oraz na [redacted] zł w wariantcie bez RSS, przy zastosowaniu tej samej, rzeczywistej ceny komparatora w obu wariantach. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Największy wpływ na wartość ICUR miały następujące założenia modelowe:

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii Tibsovo w perspektywie płatnika publicznego wynosi

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej, na której oparto oszacowania. Analiza obarczona jest niepewnością wynikającą z konieczności ekstrapolacji efektów zdrowotnych poza okres obserwacji dostępny w badaniach klinicznych. Dodatkowa niepewność związana jest również z koniecznością przyjęcia licznych założeń dotyczących populacji chorych i parametrów kosztowych modelu. Ograniczeniem jest także sposób prezentacji wyników w wariantach z RSS i bez RSS, które różnią się nie tylko uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej technologii, ale również ceną komparatora, co utrudnia ocenę wpływu samego RSS na wyniki analizy. Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki analizy bez RSS, przy założeniu rzeczywistej ceny komparatora, zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Alternatywne wyniki obliczeń własnych Agencji wykazały, że inkrementalne koszty terapii IVO+AZA względem VEN+AZA wynoszą odpowiednio zł w wariantcie bez uwzględnienia RSS i zł z uwzględnieniem RSS. Oszacowany ICUR wyniósł natomiast zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz zł/QALY z RSS.

Wyznaczono również progową cenę zbytu netto IVO, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy progowi opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, która wyniosła zł w wariantcie z RSS oraz zł bez RSS.

Agencja przedstawiła własne oszacowania ceny leku Tibsovo wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, Wyznaczone ceny zbytu netto wyniosły zł w wariantcie bez RSS oraz zł z uwzględnieniem RSS.

Wnioskodawca odnalazł cztery analizy ekonomiczne (trzy raporty HTA: NICE 2024, SMC 2024 i CDA-AMC 2025 oraz publikację *Bewersdorf 2023*) dotyczące stosowania skojarzenia IVO+AZA u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Koszty oraz efekty zdrowotne ocenianej terapii porównywano m.in. z VEN+AZA oraz z AZA w monoterapii. Wyniki analiz przedstawione w dokumentach *Bewersdorf 2023* oraz CDA-AMC sugerują, że terapia IVO+AZA jest droższa i skuteczniejsza, niż leczenie wybranymi komparatorami.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 7-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania produktu leczniczego Tibsovo nastąpi wydatków NFZ od ok. zł w I roku do ok. zł w VII roku refundacji, w wariantcie z RSS. W przypadku wariantu przyjętego przez analityków Agencji jako podstawowy bez uwzględnienia RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Tibsovo będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ od ok. zł w I roku do ok. zł w VII roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości wykazano, że najwyższy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące

Głównym źródłem niepewności analizy są założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych ocenianej technologii oraz wykorzystania dostępnych opcji terapeutycznych w populacji docelowej. Dodatkowo analiza wpływu na budżet wykorzystuje dane kosztowe oraz założenia przyjęte w analizie ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia wskazane dla analizy ekonomicznej dotyczą również wyników BIA.

Alternatywne wyniki obliczeń własnych Agencji

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie warunkowo pozytywne rekomendacje (NICE 2024, CDA-AMC 2024), jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), a także jedną ocenę dodatkowej korzyści (G-BA 2026). W rekomendacjach pozytywnych podkreślano korzyści kliniczne wynikające ze stosowania IVO+AZA, obejmujące przede wszystkim wydłużenie przeżycia całkowitego oraz wydłużenie czasu do progresji choroby względem monoterapii AZA. Jednocześnie zwracano uwagę na niepewność wynikającą z braku bezpośrednich badań porównujących IVO+AZA z VEN+AZA. W ramach ponownej analizy przeprowadzonej przez G-BA uznano, że dodatkowa korzyść terapii IVO+AZA względem VEN+AZA/VEN+DEC nie została wykazana z uwagi na brak odpowiednich danych pozwalających na jej ocenę.

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z raportem dotyczącym oceny efektywności leku Tibsovo, na podstawie danych rzeczywistych w warunkach polskich, mediana OS nie została osiągnięta, podczas gdy w badaniu rejestracyjnym AGILE wyniosła ok. 29 miesięcy. Mediana EFS wyniosła ok. 1,7 miesiąca w populacji polskiej oraz 0,03 miesiąca w badaniu AGILE. 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. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na dostosowanie definicji EFS do zakresu danych dostępnych w SMPT wyniki te nie są w pełni porównywalne. Osiągnięte w programie lekowym wartości ORR były zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu AGILE (ok. 58% vs ok. 63%), natomiast odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź (CR) oraz odpowiedź CR+CRh był niższy w rzeczywistej praktyce klinicznej niż w badaniu rejestracyjnym (odpowiednio ok.: 35% vs 47% oraz 37% vs 53%). Wyniki oceny efektywności należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność populacji, wysoki odsetek pacjentów bez oceny odpowiedzi oraz adaptację definicji EFS.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Tibsovo (iwosydenib), tabletki powlekane, 250 mg, 60 szt., GTIN: 03664898120737
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inhibitory dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH) Kod ATC: L01XM02
Droga podania	Doustna
Dawkowanie	Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę od 1. do 28. dnia każdego cyklu. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m ² pc., podawanej dożylnie lub podskórnie, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu. W pierwszym cyklu leczenia azacytydyną należy podać 100% dawki. Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfa-ketoglutaran (α-KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania iwosydenibu poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-HG i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii. 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 Leukemia Net; 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 1.2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną 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, – jakiegokolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego. 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1728/001. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.05.2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową 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.
Status leku sierocego	TAK: ostra białaczka szpikowa EU/3/16/1802, od 12.12.2016 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Tibsovo jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

DLCO – *Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide*; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; FEV1 – *Forced Expiratory Volume in 1 second*; pc. – powierzchnia ciała; ULN, górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

Źródło: ChPL Tibsovo (ostatnia aktualizacja: 25.02.2026 r.), program lekowy B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/>);
- European Leukemia Network, ELN (<https://www.leukemia-net.org/>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://www.asco.org/>);
- American Society of Hematology, ASH (<https://www.hematology.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.09.2026 r. i ograniczono do najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w wytycznych krajowych, ogólnoeuropejskich i amerykańskich.

Wytyczne PTOK 2020 zostały opublikowane przed rejestracją iwosydenibu. Jednocześnie wszystkie zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (ELN 2022, ASH 2025, NCCN 2026) uwzględniają iwosydenib (IVO) jako rekomendowaną opcję terapeutyczną u pacjentów z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. W większości zaleceń preferowanym schematem jest stosowanie IVO w skojarzeniu z azytydyną (AZA), natomiast u wybranych pacjentów możliwe jest również zastosowanie IVO w monoterapii (ELN 2022).

Wytyczne NCCN 2026 kwalifikują schemat AZA + IVO do preferowanych opcji leczenia z najwyższą kategorią rekomendacji (kategoria 1), na równi ze schematem AZA + wenetoklaks (VEN). Również ASH 2025 wskazuje na zasadność stosowania AZA + IVO zamiast AZA w monoterapii oraz uznaje schematy oparte na IVO lub VEN za właściwe opcje terapeutyczne u pacjentów z AML i mutacją IDH1.

Jednocześnie wytyczne ELN 2022 i NCCN 2026 wskazują jako inne alternatywne opcje terapeutyczne schematy DEC + VEN oraz LDAC + VEN. W wytycznych NCCN 2026 u wybranych pacjentów uwzględniono również olutasidenib (OLU). Ponadto zarówno wytyczne międzynarodowe, jak i polskie wytyczne PTOK 2020 wymieniają leczenie hipometylujące (AZA, DEC) oraz małe dawki cytarabiny (LDAC) w monoterapii, a także leczenie wspomagające (BSC) jako opcje terapeutyczne dla pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 Polska	Leczenie pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia indukcyjnego - Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH. Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, ang. <i>low-dose Ara-C</i>). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym AZA i DEC. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w wieku ponad 60–65 lat: - AZA: AZA 75 mg/m²/d. s.c., dni 1.–7. co 4 tygodnie do progresji [IA]; - DEC: DEC 20 mg/m²/d., dni 1.–5. co 4 tygodnie do progresji [IA]; - LD-Ara-C: LD-Ara-C 20 mg co 12 h s.c./d., dni 1.–10. co 4 tygodnie do progresji* [IB]; - BSC (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia)**: hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna [IC]. * Małe dawki arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, <i>low-dose cytosine arabinoside</i>) nie są rekomendowane u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka wg European LeukemiaNet. ** Tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej, lub nie wyrażają zgody na inne leczenie. <i>Poziomy jakości dowodów naukowych</i> I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją Kategorie rekomendacji: A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C – wskazania określone indywidualnie
ELN 2022 Europa	Pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej terapii - Nie istnieją powszechnie przyjęte ani zwalidowane kryteria pozwalające uznać pacjenta za niekwalifikującego się do intensywnej chemioterapii. (...) Osiągnięto znaczny postęp w leczeniu pacjentów, którzy nie są kandydatami do tego typu leczenia. - W celu identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia IVO już w momencie rozpoznania zaleca się szybkie wykonywanie badań w kierunku mutacji IDH1 u starszych pacjentów z AML. Opcje leczenia ratunkowego u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii Iwosydenib (AML z mutacją IDH1): 500 mg p.o. raz na dobę, dni 1–28, cykle co 4 tyg., do progresji choroby. Wybrane opcje leczenia pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii* - AZA lub DEC + VEN: AZA 75 mg/m² s.c. lub i.v. w dniach 1.–7. (alternatywnie w dniach 1.–5. i 8.–9.) lub DEC 20 mg/m² i.v. w dniach 1.–5.; VEN p.o. zwiększanie dawki: 100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg co 24 godziny w dniach 3.–28. – Dostosowanie dawki VEN w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4: 10 mg w dniu 1., 20 mg w dniu 2., 50 mg w dniu 3., 100 mg (lub mniej) p.o. co 24 godziny od dnia 4. - LDAC + VEN: cytarabina 20 mg/m² s.c. na dobę w dniach 1.–10.; VEN p.o. zwiększanie dawki: 100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3., 600 mg w dniach 4.–28. – Dostosowanie dawki VEN w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4: 10 mg w dniu 1., 20 mg w dniu 2., 50 mg w dniu 3., 100 mg (lub mniej) p.o. co 24 godziny od dnia 4. - AZA + IVO (AML z mutacją IDH1): AZA 75 mg/m² s.c. lub i.v. w dniach 1.–7. (alternatywnie w dniach 1.–5. i 8.–9.); IVO 500 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–28.; oba leki w cyklach co 4 tyg., do czasu progresji choroby. - IVO (AML z mutacją IDH1): u pacjentów w bardzo złym stanie ogólnym można rozważyć stosowanie IVO w dawce 500 mg p.o. raz na dobę (w dniach 1.–28.) w monoterapii, aż do wystąpienia progresji choroby. - BSC: obejmuje hydroksymocznik; dla pacjentów, którzy nie tolerują żadnego leczenia przeciwbiałaczkowego lub nie wyrażają zgody na leczenie. *Przykładowe kryteria stosowane w badaniach klinicznych do identyfikacji pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii obejmowały: wiek ≥75 lat; wynik ECOG >2; istotne choroby współistniejące związane z wiekiem, np. ciężka choroba serca (np. zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia, frakcja wyrzutowa ≤50%, stabilna dławica piersiowa), ciężka choroba płuc (np. DLCO ≤65% lub FEV1 ≤65%), klirens kreatyniny <45 ml/min, choroba wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej >1,5-krotności górnej granicy normy lub inne schorzenia uznane przez lekarza za niezgodne z intensywną chemioterapią.
ASH 2025 USA	- U osób starszych z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, kwalifikujących się do terapii przeciwbiałaczkowej, ale niekwalifikujących się do konwencjonalnej terapii indukcyjnej i leczenia poremisyjnego, panel ekspertów ASH sugeruje stosowanie AZA w skojarzeniu z IVO, zamiast AZA w monoterapii (warunkowa rekomendacja oparta na dowodach o niskiej pewności (+)(+)(+)). - U osób starszych z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, kwalifikujących się do terapii przeciwbiałaczkowej, ale niekwalifikujących się do konwencjonalnej terapii indukcyjnej i leczenia poremisyjnego, panel ekspertów ASH

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	sugeruje stosowanie HMA w skojarzeniu z IVO lub HMA w skojarzeniu z VEN (warunkowa rekomendacja oparta na dowodach o bardzo niskiej pewności (+)(+)(+)(+)). Pewność dowodów <u>Wysoka pewność:</u> (+)(+)(+)(+) Jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. <u>Umiarkowana pewność:</u> (+)(+)(+)(+) Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego efektu, jednak istnieje możliwość, że w znacznym stopniu się od niego różni. <u>Niska pewność:</u> (+)(+)(+)(+) Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: rzeczywisty efekt może w znacznym stopniu różnić się od oszacowanego efektu. <u>Bardzo niska pewność:</u> (+)(+)(+)(+) Mamy bardzo niewielkie zaufanie do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie w znacznym stopniu różni się od oszacowanego efektu.
NCCN 2026 USA	• Pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej terapii indukcyjnej lub odmawiający jej zastosowania (AML z mutacją IDH1): ○ Preferowane opcje leczenia – AZA + VEN: AZA 75 mg/m² s.c. lub i.v. w dniach 1.–7. każdego 28-dniowego cyklu oraz VEN p.o. raz na dobę (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. oraz 400 mg w dniu 3. i kolejnych) (kat. 1). – AZA + IVO: AZA 75 mg/m² s.c. lub i.v. (w dniach 1.–7. lub w dniach 1.–5., 8. i 9. każdego 28-dniowego cyklu) oraz IVO 500 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–28. (kat. 1). – DEC + VEN: DEC 20 mg/m² i.v. (w dniach 1.–5. lub 1.–10.) oraz VEN p.o. raz na dobę (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. oraz 400 mg w dniu 3. i kolejnych). ○ Inne zalecane opcje leczenia – IVO: 500 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.–28. cyklu 28-dniowego. – DEC p.o. + CED + VEN: DEC 35 mg p.o. oraz CED 100 mg raz na dobę w dniach 1.–5. oraz VEN p.o. raz na dobę (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. i 400 mg w dniu 3. oraz w kolejnych dniach). ○ Przydatne opcje leczenia w określonych okolicznościach – LDAC + VEN (u pacjentów wcześniej leczonych z grupy HMA): LDAC 20 mg/m² s.c. na dobę w dniach 1.–10. każdego 28-dniowego cyklu oraz VEN p.o. raz na dobę (100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2., 400 mg w dniu 3. oraz 600 mg w dniu 4. i kolejnych dniach). – AZA lub DEC (u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania VEN): AZA 75 mg/m² s.c. lub i.v. w dniach 1.–7. każdego cyklu 28-dniowego lub DEC 20 mg/m² i.v. w dniach 1.–5. każdego cyklu 28-dniowego. – OLU (u pacjentów niekwalifikujących się do preferowanych schematów leczenia oraz niekwalifikujących się do terapii IVO z powodu wydłużonego odstępu QTcF): OLU 150 mg p.o. dwa razy na dobę w dniach 1.–28. cyklu 28-dniowego (kat. 2B). Kategorie dowodów i konsensusu NCCN <u>Kategoria 1:</u> Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badanie III fazy lub wysokiej jakości, wiarygodne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥ 85% poparcia członków panelu), że dana interwencja jest właściwa. <u>Kategoria 2A:</u> Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥ 85% poparcia członków panelu), że dana interwencja jest właściwa. <u>Kategoria 2B:</u> Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN (≥ 50%, ale < 85% poparcia członków panelu), że dana interwencja jest właściwa. <u>Kategoria 3:</u> Niezależnie od poziomu dostępnych dowodów istnieją istotne rozbieżności wśród członków NCCN co do zasadności stosowania danej interwencji. Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategorie preferencji NCCN <u>Preferowane:</u> Interwencje oparte na wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i jakości dowodów naukowych oraz, jeśli ma to zastosowanie, także na korzystniejszej opłacalności (kosztach). <u>Inne zalecane:</u> Interwencje, które mogą cechować się nieco mniejszą skutecznością, większą toksycznością lub opierać się na mniej dojrzałych danych; mogą również być istotnie mniej opłacalne przy uzyskiwaniu podobnych wyników leczenia. <u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u> Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określonych w zaleceniu).

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CED – cedazyrydyna (ang. *cedazuridine*); CTH – chemioterapia (ang. *chemotherapy*); DEC – decytabina (ang. *decitabine*); HMA – leki hipometylujące (ang. *hypomethylating agent*); i.v. – dożylnie (łac. *intravenous*); LDAC – cytarabina w małej dawce (ang. *low-dose cytarabine*); LD-Ara-C, arabinozyd cytozyny w małej dawce (ang. *low-dose cytosine arabinoside*); OLU – olutasidenib (ang. *olutasidenib*); p.o. – doustnie (łac. *per os*); QTc – skorygowany względem częstości rytmu serca odstęp QT; QTcF – skorygowany względem częstości rytmu serca odstęp QT obliczony metodą Fridericia; s.c. – podskórnym (łac. *subcutaneous*); VEN – wenetoklaks (ang. *venetoclax*)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
VEN+AZA	TAK	„Wytyczne wskazują, że u dorosłych pacjentów z AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, preferowane są schematy terapeutyczne oparte na terapiach celowanych tj. IVO+AZA (oceniana interwencja) oraz VEN+AZA. Obie terapie złożone podlegają obecnie finansowaniu ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach PL B.114.: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD10:C92.0)” i są stosowane w praktyce klinicznej co potwierdzają sprawozdania z realizacji programu. Również analitycy AOTMiT w raporcie opracowanym na potrzeby oceny TLI wskazali, że opcją terapeutyczną, która powinna stanowić komparator dla ocenianej interwencji jest VEN+AZA. W konsekwencji za właściwy komparator dla IVO+AZA w analizach HTA należy uznać terapię VEN+AZA jako aktualnie refundowaną i stosowaną w praktyce klinicznej opcję terapeutyczną w populacji docelowej, stanowiącą postępowanie alternatywne względem IVO+AZA.” (rozdz. 6. APD wnioskodawcy).	Wybór schematu VEN+AZA jako komparatora uznano za zasadny, jednak zestaw komparatorów jest niekompletny ze względu na pominięcie AZA w monoterapii, LDAC oraz BSC, których stosowanie w populacji docelowej (UNFIT) potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto pominięto schemat LDAC+CLA, którego wykorzystanie w polskiej praktyce klinicznej potwierdzają dane NFZ.

CLA – kładrybina (ang. *cladribine*)

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby uwzględnienie w zestawie komparatorów również AZA w monoterapii, LDAC, LDAC+CLA oraz BSC. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania AZA w monoterapii, LDAC oraz BSC w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukcyjnej. Ponadto, zgodnie z danymi NFZ wykorzystanymi w raporcie AWA Venclyxto (OT.4231.55.2021), w populacji UNFIT w praktyce klinicznej stosowano także skojarzenie cytarabiny w niskich dawkach w skojarzeniu z kładrybiną (LDAC+CLA). Wymienione schematy mogą odzwierciedlać praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, a tym samym stanowić potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji.

Na etapie oceny spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca został wezwany do uwzględnienia AZA w monoterapii, LDAC, LDAC+CLA oraz BSC jako komparatora. W odpowiedzi podtrzymał dotychczasowe stanowisko i nie uzupełnił analiz o porównanie z ww. komparatorami, wskazując, że: „(...) 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.”

W ocenie analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę wyjaśnienia nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla odstąpienia od uwzględnienia wskazanych technologii jako komparatorów. Zasadność uwzględnienia technologii jako komparatora nie jest uzależniona od stosowania technologii wyłącznie w ramach wskazania rejestracyjnego oraz pozycjonowania jej w wytycznych jako technologii preferowanej, lecz powinna wynikać z faktu jej stosowania w populacji docelowej. Ponieważ żadna z wymienionych opcji alternatywnych nie jest zarejestrowana w leczeniu populacji pacjentów z mutacją R132 genu IDH1, wszystkie należy traktować jako równorzędne w kontekście ocenianego wskazania.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iwosydenibu (IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu do zdefiniowanego komparatora w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).	Inne niż zdefiniowane.	Brak uwag.
Interwencja	IVO w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).	Inne niż zdefiniowane.	Brak uwag.
Komparatory	VEN w skojarzeniu z AZA w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Inne niż zdefiniowane.	Wybór komparatorów uznano za niekompletny ze względu na pominięcie innych alternatywnych refundowanych opcji terapeutycznych, rekomendowanych do stosowania w ocenianej populacji zgodnie z wytycznymi klinicznymi, tj. AZA w monoterapii, LDAC, BSC oraz schematu LDAC+CLA, którego stosowanie w polskiej praktyce klinicznej potwierdzają dane NFZ. Szczegółowy komentarz w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	• Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS), • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), • niezależność od transfuzji (ang. <i>transfusion independance</i>, TI), • mierzalna choroba resztkowa (ang. <i>measurable residual disease</i>, MRD), • jakość życia, • bezpieczeństwo.	Inne niż zdefiniowane.	Brak uwag.
Typ badań	• Badania randomizowane, • badania nierandomizowane, • badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • przeglądy systematyczne.	Inne niż zdefiniowane.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.	Inne niż zdefiniowane.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie randomizowane (18 publikacji) – AGILE;
- 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (3 publikacje) – *Lachowiec 2025*;
- 2 przeglądy systematyczne (8 publikacji) – *Aiman 2023* oraz *SLR 2023*

Ponadto do analizy klinicznej włączono porównanie pośrednie przeprowadzone metodą

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.09.2026 r. Poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie uwzględnił publikacji *Wang 2024*, uznając ją za opracowanie niespełniające kryteriów metodologicznych przeglądu systematycznego. Publikacja ta przedstawia wyniki meta-analizy sieciowej porównującej skuteczność wenetoklaksu oraz iwosydenibu u chorych z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1/2, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Opracowanie zawiera opis przeszukanych źródeł informacji, kryteriów kwalifikacji badań oraz sposobu ich oceny. Biorąc pod uwagę powyższe, publikację *Wang 2024* uwzględniono jako dodatkowe źródło informacji.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
AGILE NCT 03173248 <u>Źródło finansowania:</u> Institut de Recherches Internationales Servier	<u>Badanie:</u> - fazy III; - podwójnie zaślepione; - randomizowane (1:1); - wieloośrodkowe. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority.</i> <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji: - analiza główna (DCO: 18.03.2021 r.): 12,4 mies.; - analiza dodatkowa dla bezpieczeństwa (DCO: 1.10.2021 r.): bd; - analiza <i>post hoc</i> dla OS, TI i bezpieczeństwa (DCO: 30.06.2022 r.): 28,6 mies.	<u>Interwencja (IVO+AZA):</u> IVO doustnie raz na dobę, w dawce 500 mg w każdym dniu 28-dniowego cyklu. AZA w dawce 75 mg/m²/dobę podskórnie lub dożylnie przez pierwszy tydzień (7 dni) każdego 28-dniowego cyklu. <u>Komparator (PLC+AZA):</u> PLC doustnie raz na dobę, w każdym dniu 28-dniowego cyklu. AZA w dawce 75 mg/m²/dobę podskórnie lub dożylnie przez pierwszy tydzień (7 dni) każdego 28-dniowego cyklu. <u>Populacja (N=146):</u> IVO+AZA: 72; PLC+AZA: 74.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat oraz spełnienie co najmniej jednego z kryteriów niekwalifikowania się do intensywnej chemioterapii spośród: - wiek ≥75 lat; - status sprawności wg ECOG=2; - poważna choroba serca (np. zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia, LVEF ≤50% lub przewlekła stabilna dławica piersiowa); - poważna choroba płuc (np. pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla ≤65% lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ≤65%); - klirens kreatyniny <45 ml/min; - bilirubina >1,5×GGN; - jakakolwiek inna choroba współistniejąca, którą badacz uznał za niezgodną z możliwością zastosowania intensywnej chemioterapii musi zostać zatwierdzona przez monitora medycznego przed włączeniem pacjenta do badania; - nieleczona wcześniej AML, zdefiniowana zgodnie z kryteriami WHO (pacjenci z chorobą pozaszpikową bez wykrywalnej AML w szpiku ani we krwi obwodowej nie kwalifikowali się do badania); - mutacja IDH1 skutkująca substytucją R132C, R132G, R132H, R132L lub R132S określona przez centralne laboratorium (przy użyciu badawczego testu reakcji polimerazy łańcuchowej) w aspiracie szpiku kostnego (lub we krwi obwodowej, jeśli aspiratu nie uzyskano); - status sprawności wg ECOG 0–2; - odpowiednia czynność wątroby, potwierdzona parametrami: - stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy ≤2×GGN lub <3×GGN jeśli stężenie bilirubiny związane z zespołem Gilberta lub białaczką; - aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa oraz fosfataza alkaliczna ≤3,0×GGN, o ile nie uznano, że podwyższone wartości wynikają z białaczki; - odpowiednia czynność nerek, potwierdzona jako stężenie kreatyniny w surowicy ≤2,0×GGN lub klirens kreatyniny >30 ml/min, obliczonym na podstawie wzoru Cockcroft–Gault'a; - pacjentki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy przed rozpoczęciem terapii badanej; kobiety w wieku rozrodczym, a także mężczyźni zdolni do reprodukcji oraz ich partnerki w wieku rozrodczym, muszą wyrazić zgodę na stosowanie dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); - odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (ang. <i>complete remission</i>, CR); - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję lub całkowitą remisję z częściową regeneracją szpiku kostnego (ang. <i>complete remission with partial hematologic recovery</i>, CRh), CR+CRh; - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR); - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR); - ocena jakości życia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL) przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30; - ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

			<u>Kryteria wykluczenia:</u> • kandydaci do intensywnej chemioterapii indukcyjnej AML; • wcześniejsze leczenie AML (z wyjątkiem nieonkologicznych terapii stabilizujących chorobę, tj. hydroksymocznik lub leukaferaza); • otrzymanie leku hipometylującego w leczeniu zespołu mielodysplastycznego; • wcześniejsze leczenie z powodu uprzedniej choroby hematologicznej, w tym badanym lekiem (randomizacja dozwolona po okresie <i>washout</i> wynoszącym co najmniej 5 okresów półtrwania leku od ostatniej dawki); • wcześniejsze leczenie inhibitorem IDH1; • nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku IVO, PLC lub AZA; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • przyjmowanie silnych induktorów CYP3A4 lub leków będących wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, chyba że możliwe jest ich zastąpienie innymi lekami w czasie ≥ 5 okresów półtrwania przed podaniem badanego leku; • aktywne, niekontrolowane, uogólnione zakażenie grzybicze, bakteryjne lub wirusowe bez poprawy pomimo odpowiednich antybiotyków, leczenia przeciwwirusowego i/lub innego leczenia; • wcześniejsza choroba nowotworowa inna niż zespół mielodysplastyczny lub nowotwór mieloproliferacyjny, chyba że pacjent pozostawał wolny od choroby przez co najmniej ≥ 1 rok przed rozpoczęciem leczenia w badaniu (z wyjątkiem pacjentów z wywiadem/współistniejącym rakiem podstawnokomórkowym/płaskonabłonkowym skóry, rakiem szyjki macicy <i>in situ</i>, rakiem piersi <i>in situ</i> lub przypadkowym histopatologicznym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego); • istotna, aktywna choroba serca w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tym niewydolność serca klasy III lub IV wg New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa i/lub udar mózgu; • skorygowany względem częstości akcji serca odstęp QT obliczony metodą Fridericia (QTcF) ≥ 470 ms lub jakiegokolwiek inny czynnik zwiększający ryzyko wydłużenia odstępu QT lub wystąpienia zaburzeń rytmu serca (np. niewydolność serca, hipokaliemia, rodzinny wywiad zespołu wydłużonego odstępu QT); udział w badaniu dozwolony u pacjentów z wydłużonym QTcF w przebiegu bloku odnogi pęczka Hisa; • aktywne zakażenie wirusowe wywołane przez wirusa ludzkiego niedoboru odporności, wirusa zapalenia wątroby typu B/C, które nie może być kontrolowane leczeniem;	
--	--	--	--	--

			• pacjenci z dysfagią, zespołem krótkiego jelita, gastroparezą lub innym schorzeniem wpływającym na zdolność przyjmowania lub wchłaniania leków podawanych doustnie; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi >180 mmHg lub rozkurczowe >100 mmHg); • objawy kliniczne sugerujące aktywną białaczkę lub rozpoznaną białaczkę ośrodkowego układu nerwowego; • natychmiastowe, zagrażające życiu, ciężkie powikłania białaczki, tj. niekontrolowane krwawienie, zapalenie płuc z hipoksją lub sepsa lub rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe; • jakiegokolwiek inne schorzenie medyczne lub zaburzenie psychiczne, które zdaniem badacza może istotnie utrudniać zdolność pacjenta do wyrażenia świadomej zgody lub udział w badaniu; • pacjenci, którzy przyjmują leki wydłużające odstęp QT, chyba że możliwe jest ich zastąpienie innymi lekami w czasie ≥ 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem dawkowania lub jeżeli możliwe jest odpowiednie monitorowanie stosowanych leków w trakcie badania; • postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie.	
Lachowiez 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Servier Pharmaceuticals LLC	<u>Badanie:</u> • retrospektywne; • z rzeczywistej praktyki klinicznej; • wieloośrodkowe. <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji: • IVO+AZA/DEC: 7,1 mies.; • VEN+AZA/DEC: 8,8 mies.	<u>Interwencja (IVO+AZA/DEC):</u> Brak danych dotyczących dawkowania. <u>Komparator (VEN+AZA/DEC):</u> Dawkowanie było zróżnicowane pod względem liczby dni podania VEN w 1 cyklu leczenia, n (%): • ≤ 7 dni/cykl: 42 (42); • 8–21 dni/cykl: 31 (31); • 22–27 dni/cykl: 4 (4) pacjentów; • 28 dni/cykl (pełny schemat): 22 (22). <u>Populacja (N=280):</u> • IVO+AZA/DEC: 181; • VEN+AZA/DEC: 99.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 18 lat; • nowo zdiagnozowana AML z mutacją IDH1; • brak kwalifikacji do intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • pacjenci niespełniający kryteriów włączenia.	<u>Oceniane punkty końcowe:</u> • odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (ang. <i>complete remission</i>, CR); • odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją płytek krwi (ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> CR+CRi/p); • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); • odsetek pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych; • ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.

AZA – azacytydyna; DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); DEC – decytabina; GGN – górna granica normy; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*); PLC – placebo; TI – niezależność od transfuzji (ang. *transfusion independence*); EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Nowotworów, wersja podstawowa 30-punktowa (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie A.2. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych, strony internetowe towarzystw naukowych oraz wybranych agencji rządowych.

Proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie wykazuje istotnych uchybień, a jej konstrukcja oraz sposób realizacji umożliwiły właściwą identyfikację i selekcję dostępnych dowodów naukowych. Wyniki wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez Agencję, w ramach którego nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, potwierdzają powyższą ocenę.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego w randomizowanym badaniu klinicznym AGILE z wykorzystaniem narzędzia Cochrane (ang. *Cochrane Risk of Bias Tool version 2*, RoB 2). Ocenie poddano pierwszorzędowy punkt końcowy badania, tj. EFS. Ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. Przeprowadzona ocena jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Ocenę wiarygodności retrospektywnego badania RWD *Lachowiez 2025* przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Badanie uzyskało 9 na 9 możliwych punktów.

Przeglądy systematyczne *Aiman 2023* i *SLR 2023* oceniono przy użyciu narzędzia AMSTAR II – oba uzyskały ocenę świadczącą o krytycznie niskiej jakości.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie oceny badań włączonych do przeglądu. Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie A.3. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9. AKL wnioskodawcy):

- „Główne wyniki dla IVO+AZA pochodzą z badania AGILE. Od momentu rozpoczęcia badania do protokołu wprowadzono łącznie 9 poprawek, z których kluczowe znaczenie miała zmiana pierwszorzędowego punktu końcowego z OS na EFS oraz przeniesienie OS do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Modyfikacji tej towarzyszyła również redukcja planowanej liczebności próby oraz aktualizacja planu analizy statystycznej. Jako uzasadnienie zmiany wskazano ograniczoną wykonalność badania, wynikającą z trudności rekrutacyjnych związanych z ograniczoną liczebnością pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, a także z przewidywanym dopuszczeniem i rozpowszechnieniem schematu VEN+AZA, co mogło utrudniać randomizację do ramienia PLC+AZA. Choć EMA wskazała na ograniczenia tej modyfikacji, w tym brak jednoznacznej walidacji EFS jako surogatu OS w AML to uwzględniając zaślepienie charakteru badania, spójność wyników dla EFS i OS oraz analizy wrażliwości, uznała, że wyniki AGILE mogą stanowić podstawę oceny korzyści i ryzyka, a produkt Tibsovo został dopuszczony do obrotu w UE.”
- „W badaniu AGILE, w wyniku rekomendacji IDMC (niezależnego komitetu monitorującego dane i bezpieczeństwo badania), doszło do wcześniejszego zakończenia rekrutacji, co potencjalnie może zwiększać niepewność interpretacji wyników. Należy jednak podkreślić, że rekomendacja ta była związana z utrzymującą się przewagą kliniczną IVO+AZA względem PLC+AZA, obserwowaną w zakresie liczby zgonów, a nie z sygnałami bezpieczeństwa dotyczącymi IVO + AZA („early stopping based on efficacy”).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Populacja pacjentów w badaniu AGILE była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, w związku z czym reprezentatywność uzyskanych wyników dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może być ograniczona.
- W badaniu AGILE odsetek osób rasy białej wynosił ok. 17% w ramieniu interwencji i 16% w ramieniu komparatora. Rasa ponad połowy uczestników nie została jednak zaraportowana (odpowiednio: 62% i 55% dla interwencji i komparatora).
- W publikacji dotyczącej badania RWD (*Lachowiez 2025*) nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących dawkowania ocenianej interwencji, co uniemożliwia ocenę zgodności stosowanego schematu leczenia z dawkowaniem zalecanym w ChPL leku Tibsovo.

- Niska wiarygodność opracowań wtórnych – oba uwzględnione przeglądy systematyczne (Aiman 2023, SLR 2023) uzyskały ocenę krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR II.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Do przeglądu systematycznego włączono dwa badania pierwotne – randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące IVO+AZA względem PLC+AZA (AGILE) oraz retrospektywne badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej porównujące IVO+AZA/DEC względem VEN+AZA/DEC (Lachowiec 2025).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego IVO+AZA względem VEN+AZA, które przeprowadzono z wykorzystaniem metody metaanalizy sieciowej (NMA) oraz dostosowania populacji (MAIC). Dodatkowo, ze względu na fakt, iż wyżej wymienione porównania pośrednie nie obejmowały oceny bezpieczeństwa, wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego metodą Büchera dla wybranych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9. AKL wnioskodawcy):

- „W toku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję, tj. IVO+AZA, z wybranym komparatorem, tj. VEN+AZA. W związku z tym, na potrzeby oceny względnej efektywności klinicznej zastosowano metody porównania pośredniego, w tym NMA, MAIC oraz metodę Büchera. Należy podkreślić, że metody te charakteryzują się niższym poziomem wiarygodności niż porównania bezpośrednie, jednak stanowią powszechnie akceptowane techniki oceny względnej skuteczności w sytuacji braku badań head-to-head.”
- „Podczas ekstrakcji danych z badania AGILE napotkano niewielkie rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami w zakresie statusu RCTI/PTI, dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny, co opisano w ramach AKL.”

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego (AGILE oraz VIALE-A), która wykazała zasadniczą zgodność w zakresie projektu badań, definicji ocenianych punktów końcowych oraz ogólnej charakterystyki populacji, co uzasadniało zastosowanie metaanalizy sieciowej do oceny skuteczności oraz metody Büchera do oceny bezpieczeństwa interwencji.

Pomimo ogólnej zgodności badań w kluczowych aspektach metodologicznych, pewne różnice pomiędzy badaniami mogą zwiększać niepewność uzyskanych oszacowań. Dane dotyczące wenetoklaksu pochodziły z badania VIALE-A, które obejmowało szerszą populację chorych z nowo rozpoznaną AML niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, natomiast obecność mutacji IDH1 nie stanowiła kryterium kwalifikacji do badania ani czynnika stratyfikacji randomizacji. W konsekwencji wyniki dla pacjentów z mutacją IDH1 opierają się na analizie ograniczonej liczebnie podgrupy, dla której nie przedstawiono pełnej charakterystyki wyjściowej, co utrudnia ocenę porównywalności populacji pomiędzy badaniami oraz identyfikację potencjalnych czynników modyfikujących efekt leczenia.

Dodatkowym źródłem niepewności są obserwowane różnice pomiędzy badaniem AGILE a podgrupą pacjentów z mutacją IDH1 wyodrębnioną z badania VIALE-A w zakresie wyników uzyskiwanych w ramionach kontrolnych. Odnotowano różnice zarówno w medianie przeżycia całkowitego, jak i w odsetkach odpowiedzi uzyskiwanych w grupach placebo⁶, co może wskazywać na niejednorodność analizowanych populacji oraz zwiększać niepewność wyników uzyskanych w porównaniu pośrednim.

Charakterystykę badań włączonych do porównań pośrednich przedstawiono w aneksie B.3. AKL wnioskodawcy.

⁶ Pollyea D.A. et al., *Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations*, Clin Cancer Res; 28(13) July 1, 2022, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3467> [dostęp: 20.09.2026].

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Szczegółowy opis analizy skuteczności znajduje się w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

Badanie kliniczne z randomizacją AGILE – IVO+AZA vs PLC+AZA

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane z podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo AGILE. Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. OS, ocena jakości życia, EFS, CR, CR+CRh, ORR, TTR oraz DOR.

Przeżycie całkowite (OS)

Stosowanie IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA wiązało się z wydłużeniem całkowitego przeżycia oraz ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu.

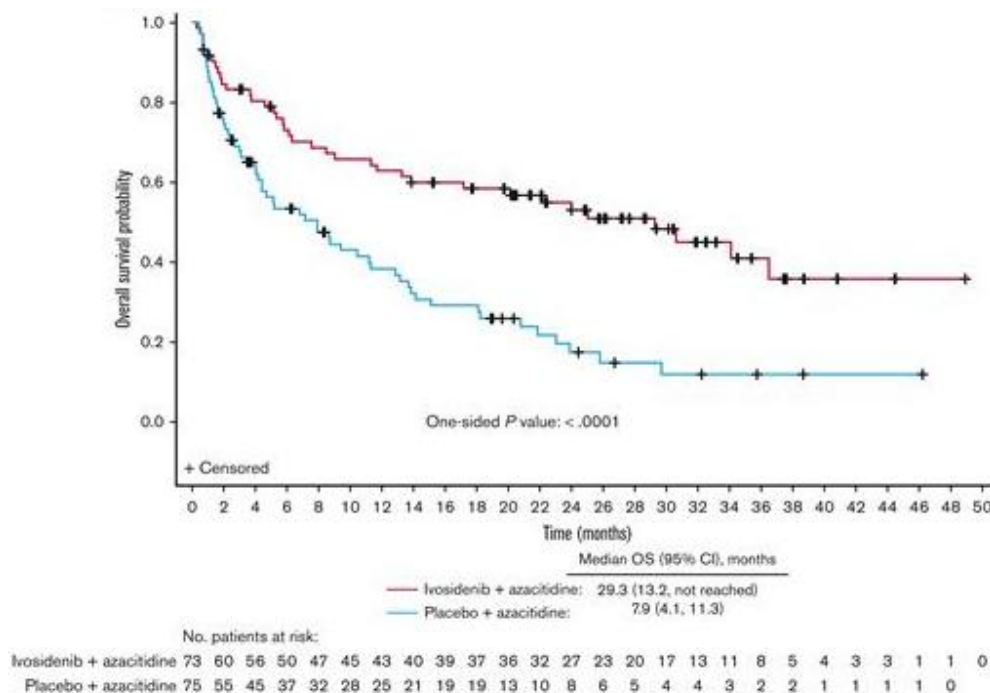
Tabela 7. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu AGILE

Mediana okresu obserwacji [mies.]	IVO+AZA		PLC+AZA		HR (95%CI), p*
	N	Mediana [mies.] (95%CI)	N	Mediana [mies.] (95%CI)	
12,4 (DCO: 18.03.2021 r.)	72	24,0 (11,3; 34,1)	74	7,9 (4,1; 11,3)	0,44 (0,27; 0,73), 0,0005
28,6 (DCO: 30.06.2022 r.)	73	29,3 (13,2; NR)	75	7,9 (4,1; 11,3)	0,42 (0,27; 0,65), 0,0001

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*jednostronna wartość p

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.



Rysunek 1. Krzywa Kapana-Meiera dla OS w badaniu AGILE, DCO: 30.06.2022 r. (źródło: AKL wnioskodawcy)

Jakość życia

Jakość życia oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyjściowe wyniki EORTC QLQ-C30 były dostępne dla 96% pacjentów w grupie IVO+AZA oraz 89% pacjentów w grupie PLC+AZA. Odsetek wypełnionych kwestionariuszy przekraczał na ogół 70%, jednak po 19. cyklu leczenia nie były dostępne oceny HRQoL dla pacjentów otrzymujących PLC+AZA.

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice między grupami IVO+AZA i PLC+AZA w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w 2., 7. i 9. cyklu leczenia oraz w zakresie zmęczenia w 7., 9. i 13. cyklu leczenia, na korzyść terapii IVO+AZA. Ponadto w odniesieniu do tych domen odnotowano również istotne klinicznie różnice między grupami w wybranych punktach czasowych do 19. cyklu leczenia. Należy jednak zaznaczyć, że kompletność danych dotyczących jakości życia zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia, co ogranicza możliwość interpretacji uzyskanych wyników.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy stwierdzono statystycznie istotną przewagę w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie IVO+AZA w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC+AZA. We wszystkich ocenianych punktach czasowych do 18. miesiąca obserwacji odnotowano wyższe prawdopodobieństwo EFS w grupie IVO+AZA niż w grupie PLC+AZA.

Z uwagi na fakt, iż u ponad połowy pacjentów w każdej z grup nie uzyskano całkowitej remisji do 24. tyg., mediana EFS była taka sama w obu grupach.

Tabela 8. Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu AGILE

Mediana okresu obserwacji [mies.]	IVO+AZA		PLC+AZA		HR (95%CI), p*
	N	Mediana [mies.] (95%CI)	N	Mediana [mies.] (95%CI)	
12,4 (DCO: 18.03.2021 r.)	72	0,03 (0,0; 11,0)	74	0,03 (NE; NE)	0,33 (0,16; 0,69), 0,0011

NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimated*)

*jednostronna wartość p

EFS – definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby po uzyskaniu remisji lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako brak uzyskania całkowitej remisji (CR) do 24. tygodnia badania.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

Tabela 9. Prawdopodobieństwo EFS w kolejnych punktach czasowych (DCO: 18.03.2021 r.)

Obserwacja [mies.]	IVO+AZA	PLC+AZA	p
	% (95%CI)	% (95%CI)	
3	41,7 (30,2; 52,7)	20,3 (12,0; 30,0)	bd
6	39,9 (28,6; 51,0)	20,3 (12,0; 30,0)	bd
9	39,9 (28,6; 51,0)	20,3 (12,0; 30,0)	bd
12	37,4 (25,9; 48,9)	12,2 (4,3; 24,4)	bd
18	33,3 (20,9; 46,2)	6,1 (0,7; 20,9)	bd
24	22,2 (6,6; 43,4)	NE	bd
36	NE	NE	bd

NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimated*)

bd – brak danych

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

Odpowiedź na leczenie

Stwierdzono, że stosowanie IVO+AZA w porównaniu do PLC+AZA wiązało się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR), całkowitą remisją (CR) oraz z całkowitą remisją z częściową regeneracją szpiku (CR+CRh).

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w badaniu AGILE (DCO: 18.03.2021 r.)

Punkt końcowy	IVO+AZA	PLC+AZA	RR / OR (95%CI)	p*
	n/N (%)	n/N (%)		
ORR	45/72 (63)	14/74 (19)	3,30 (1,99; 5,47) / 7,2 (3,3; 15,4)	<0,0001
CR	34/72 (47)	11/74 (15)	3,18 (1,75; 5,77) / 4,8 (2,2; 10,5)	<0,0001
CR+CRh	38/72 (53)	13/74 (18)	3,00 (1,75; 5,15) / 5,0 (2,3; 10,8)	<0,0001

DCO – data odcięcia danych

*jednostronna wartość p

CR+CRh – definiowano jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję z częściową regeneracją szpiku kostnego (CRh). CRh zdefiniowano jako CR z częściową odbudową morfologii krwi, tj. przy <5% blastów w szpiku kostnym, liczbie płytek krwi >50 000/μl oraz bezwzględnej liczbie neutrofilii (ANC) >500/μl.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był porównywalny pomiędzy grupami leczenia. Jednocześnie stosowanie IVO+AZA wiązało się z wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi (DOR). W grupie IVO+AZA dla odpowiedzi CR oraz CR+CRh nie osiągnięto mediany DOR, z kolei w grupie PLC+AZA mediany DOR zostały osiągnięte dla wszystkich analizowanych kategorii odpowiedzi.

Tabela 11. Czas do osiągnięcia odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DCO: 18.03.2021 r.)

Punkt końcowy		IVO+AZA		PLC+AZA		p
		n	mediana [mies.] (95%CI)	n	mediana [mies.] (95%CI)	
TTR	ORR	45	2,1 (1,7; 7,5)	14	3,7 (1,9; 9,4)	bd
	CR	34	4,3 (1,7; 9,2)	11	3,8 (1,9; 8,5)	bd
	CR+CRh	38	4,0 (1,7; 8,6)	13	3,9 (1,9; 7,2)	bd
DOR	ORR	45	22,1 (13,0; NE)	14	9,2 (6,6; 14,1)	bd
	CR	34	NE (13,0; NE)	11	11,2 (3,2; NE)	bd
	CR+CRh	38	NE (13,0; NE)	13	9,2 (5,8; NE)	bd

NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimated*)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej *Lachowiez 2025* – IVO+AZA/DEC vs VEN+AZA/DEC

Poniższe zestawienie obejmuje wybrane wyniki skuteczności uzyskane w retrospektywnym badaniu RWE *Lachowiez 2025*. Mediana okresu obserwacji dla terapii IVO+AZA/DEC wyniosła 7,1 mies., natomiast dla skojarzenia VEN+AZA/DEC 8,8 mies. Przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych: EFS, CR, CR+CRi/p.

Zaraportowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie IVO+AZA/DEC w porównaniu do chorych otrzymujących VEN+AZA/DEC, zarówno w zakresie 6-mies. EFS, jaki i CR oraz CR+ CRi/p.

Tabela 12. Wybrane wyniki analizy skuteczności raportowane w badaniu *Lachowiez 2025*

Punkt końcowy	IVO+AZA/DEC	VEN+AZA/DEC	RR / HR (95%CI)	p
6-mies. EFS, (%)	55,8	38,4	HR=0,782 (bd)	0,006
CR, n/N (%)	77/181 (43)	26/99 (26)	RR=1,62 (1,12; 2,35)	0,007
CR+CRi/p, n/N (%)	114/181 (63)	48/99 (48)	RR=1,30 (1,03; 1,64)	0,019

bd – brak danych

CRi/p – całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją płytek krwi (ang. *complete remission with incomplete platelet recovery*)

EFS – brak wystąpienia zdarzeń takich jak zgon, nawrót choroby lub niepowodzenie leczenia (brak CR do 24. tygodnia)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Szczegółowy opis analizy bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 6.1.7. AKL wnioskodawcy.

Badanie kliniczne z randomizacją AGILE – IVO+AZA vs PLC+AZA

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu AGILE włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia (N=146). Do grupy leczonej IVO+AZA włączono 72 pacjentów, natomiast do grupy otrzymującej PLC+AZA zakwalifikowano 74 chorych.

Mediana czasu trwania leczenia była ponad dwukrotnie dłuższa w ramieniu IVO + AZA niż w ramieniu PLC + AZA (kolejno: ok. 6 mies. vs. 2,8 mies.).

Wykazano, że stosowanie IVO+AZA wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w porównaniu do PLC+AZA. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), a także TRAE ≥ 3 . stopnia oraz ciężkie TRAE raportowano częściej w grupie IVO+AZA niż w grupie PLC+AZA. W żadnej z badanych grup nie zgłoszono natomiast TRAE prowadzących do zgonu.

W porównaniu z PLC+AZA, stosowanie IVO+AZA wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zaparc (32% vs 53%, RR=0,61 [95%CI: 0,41; 0,90]) oraz osłabienia (17% vs 34%, RR=0,49 [95%CI: 0,27; 0,91]), przy jednoczesnym istotnym zwiększeniu ryzyka wydłużenia odcinka QT (22% vs 7%, RR=3,29 [95%CI: 1,27; 8,51]), leukocytozy (13% vs 3%, RR=4,63 [95%CI: 1,03; 20,67]), krwaków (14% vs 1%, RR=10,28 [95%CI: 1,35; 78,25]) oraz bólu głowy (14% vs 3%, RR=5,14 [95%CI: 1,17; 22,65]).

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania obejmowały w obu ramionach: wydłużenie odcinka QT, zespół różnicowania oraz leukocytozę. W analizie wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania wydłużenia odstępu QT oraz leukocytozy w grupie IVO+AZA względem PLC+AZA, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie zespołu różnicowania.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa.

Tabela 16. Wybrane wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu AGILE (DCO: 1.10.2021 r. i 30.06.2022 r.)

Punkt końcowy	IVO+AZA	PLC+AZA	RR (95%CI)
	n/N (%)		
AE ogółem	71/72 (99)	74/74 (100)	0,99 (0,95; 1,02)
AE ≥ 3. stopnia	66/72 (92)	71/74 (96)	0,96 (0,88; 1,04)
Ciężkie AE	49/72 (68)	62/74 (84)	0,81 (0,67; 0,98)
AE prowadzące do przerwania leczenia*	19/72 (26)	19/74 (26)	1,03 (0,59; 1,78)
AE prowadzące do zgonu*	11/72 (15)	23/74 (31)	0,49 (0,26; 0,93)
TRAE ogółem	43/72 (60)	37/74 (50)	1,19 (0,89; 1,61)
TRAE związane z IVO/PLC	28/72 (39)	22/74 (30)	1,31 (0,83; 2,06)
TRAE ≥ 3. stopnia	33/72 (46)	23/74 (31)	1,47 (0,97; 2,25)
Ciężkie TRAE	16/72 (22)	10/74 (14)	1,64 (0,80; 3,38)
TRAE prowadzące do zgonu	0/72 (0)	0/74 (0)	NE

DCO – data odcięcia danych; AE – zdarzenia niepożądane; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*); NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimated*)

*data odcięcia danych: 30.06.2022 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.1.7.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu AGILE ($\geq 30\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu) – DCO: 30.06.2022 r.

Zdarzenie niepożądane	IVO+AZA	PLC+AZA	RR (95%CI)
	n/N (%)		
AE hematologiczne			
Anemia	24/72 (33)	23/74 (31)	1,07 (0,67; 1,72)
Neutropenia	22/72 (31)	16/74 (22)	1,41 (0,81; 2,46)
Neutropenia ≥3. stopnia	22/72 (31)	16/74 (22)	1,41 (0,81; 2,46)
Gorączka neutropeniczna	20/72 (28)	25/74 (34)	0,82 (0,50; 1,34)
Gorączka neutropeniczna ≥3. stopnia	20/72 (28)	25/74 (34)	0,82 (0,50; 1,34)
AE niehematologiczne			
Nudności	32/72 (44)	29/74 (39)	1,13 (0,77; 1,66)
Wymioty	30/72 (42)	20/74 (27)	1,54 (0,97; 2,45)
Gorączka	27/72 (38)	32/74 (43)	0,87 (0,58; 1,29)
Biegunka	26/72 (36)	29/74 (39)	0,92 (0,61; 1,40)
Zaparcia	23/72 (32)	39/74 (53)	0,61 (0,41; 0,90)
Zapalenie płuc	17/72 (24)	24/74 (32)	0,73 (0,43; 1,24)
Zapalenie płuc ≥3. stopnia	16/72 (22)	22/74 (30)	0,75 (0,43; 1,30)
Oslabienie	12/72 (17)	25/74 (34)	0,49 (0,27; 0,91)

Zdarzenie niepożądane	IVO+AZA	PLC+AZA	RR (95%CI)
	n/N (%)		
Zakażenia	25/72 (35)	38/74 (51)	0,68 (0,46; 1,00)
Zakażenia ≥3. stopnia	16/72 (22)	23/74 (31)	0,71 (0,41; 1,24)
Krwawienia	31/72 (43)	23/74 (31)	1,39 (0,90; 2,13)

DCO – data odcięcia danych; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.1.7.

Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej Lachowiez 2025 – IVO+AZA/DEC vs VEN+AZA/DEC

Na podstawie analizy otrzymanych wyników stwierdzono, że w grupie pacjentów stosujących IVO+AZA/DEC istotnie statystycznie rzadziej, niż w grupie VEN+AZA/DEC, raportowano gorączkę neutropeniczną ≥ 3 . stopnia. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej (Tabela 18) przedstawiono porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania IVO+AZA/DEC z terapią VEN+AZA/DEC.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowane w badaniu Lachowiez 2025

Zdarzenie niepożądane	IVO+AZA/DEC	VEN+AZA/DEC	RR (95%CI)	Wartość p
	n/N (%)			
AE ≥3. stopnia występujące w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia				
Gorączka neutropeniczna	3/181 (2)	8/99 (8)	0,21 (0,06; 0,76)	0,0082
Sepsa	1/181 (1)	2/99 (2)	0,27 (0,03; 2,98)	0,2541
Zakażenie	3/181 (2)	2/99 (2)	0,82 (0,14; 4,83)	0,8266
Zapalenie płuc	0/181 (0)	0/99 (0)	NE	bd
Neutropenia	7/181 (4)	7/99 (7)	0,55 (0,20; 1,51)	0,2397
Trombocytopenia	8/181 (4)	7/99 (7)	0,63 (0,23; 1,67)	0,3463
Leukocytoza	1/181 (1)	1/99 (1)	0,55 (0,03; 8,65)	0,6638
Zespół różnicowania	1/181 (1)	0/99 (0)	1,65 (0,07; 40,09)	bd

NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimated*); bd – brak danych

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.2.

Porównanie pośrednie IVO+AZA vs VEN+AZA metodą Büchera

Z uwagi na fakt, że w porównaniach pośrednich wykonanych metodą NMA oraz metodą MAIC nie analizowano bezpieczeństwa terapii. W ramach uzupełnienia wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie IVO+AZA vs VEN+AZA metodą Büchera dla wybranych punktów końcowych.

Źródłem danych dla IVO+AZA było badanie AGILE, natomiast dla VEN+AZA badanie VIALE-A.

Wykazano, że leczenie IVO+AZA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich AEs w porównaniu do leczenia VEN+AZA. Stwierdzono także, że ryzyko wystąpienia epizodów gorączki neutropenicznej, zakażeń oraz zapań było istotnie niższe wśród pacjentów otrzymujących IVO+AZA niż w grupie chorych leczonych VEN+AZA. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy IVO+AZA i VEN+AZA w odniesieniu do pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej (Tabela 19) przedstawiono wybrane wyniki porównania pośredniego metodą Büchera.

Tabela 19. Wybrane wyniki porównania pośredniego IVO+AZA vs VEN+AZA metodą Büchera

Punkt końcowy	AGILE	VIALE-A ^c	IVO+AZA vs VEN+AZA
	IVO+AZA n/N (%)	VEN+AZA n/N (%)	RR (95% CI)
AE ogółem	71/72 (99) ^a	283/283 (100)	0,99 (0,95; 1,03)
AE ≥ 3 . stopnia	66/72 (92) ^a	279/283 (99)	0,94 (0,86; 1,03)
Ciężkie AE	49/72 (68) ^a	235/283 (83)	0,71 (0,57; 0,88)
AE prowadzące do przerwania leczenia	19/72 (26) ^b	68/283 (24)	0,87 (0,44; 1,70)

Punkt końcowy	AGILE	VIALE-A ^c	IVO+AZA vs VEN+AZA
	IVO+AZA n/N (%)	VEN+AZA n/N (%)	RR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane (AEs)			
Anemia	24/72 (33) ^b	78/283 (28)	0,81 (0,44; 1,48)
Neutropenia	22/72 (31) ^b	119/283 (42)	0,98 (0,52; 1,83)
Trombocytopenia	21/72 (29) ^b	130/283 (46)	1,35 (0,71; 2,56)
Gorączka neutropeniczna	20/72 (28) ^b	118/283 (42)	0,37 (0,20; 0,68)
Gorączka	27/72 (38) ^b	66/283 (23)	0,83 [0,48; 1,43]
Zakażenia	25/72 (35) ^b	239/283 (84)	0,54 (0,36; 0,82)
Zapalenie płuc	17/72 (24) ^b	65/283 (23)	0,86 (0,46; 1,61)
Nudności	32/72 (44) ^b	124/283 (44)	0,90 (0,56; 1,43)
Zaparcia	23/72 (32) ^b	121/283 (43)	0,55 (0,35; 0,88)
Biegunka	26/72 (36) ^b	117/283 (41)	0,74 (0,45; 1,22)

^aMediana okresu obserwacji: bd (DCO: 1.10.2021 r.).

^bMediana okresu obserwacji: 28,6 msc. (DCO: 30.06.2022 r.).

^cMediana okresu obserwacji: 20,5 msc. (DCO: 4.01.2020 r.).

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 6.3.3.

4.2.3. Dodatkowe informacje

Efektywność w polskiej rzeczywistej praktyce klinicznej

Dnia 30 września 2026 r. opublikowano raport⁷ oceniający efektywność leczenia iwosydenibem na podstawie danych pozyskanych z bazy SMPT dla programu lekowego B.114.FM. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” oraz danych z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ. W okresie od 1 stycznia 2025 r. do 7 września 2026 r. do programu lekowego zakwalifikowano 78 pacjentów, z czego 71 otrzymało co najmniej jedną dawkę iwosydenibu. Mediana czasu obserwacji od pierwszego podania leku wyniosła ok. 13,5 miesiąca.

Mediana OS wśród chorych leczonych IVO w ramach programu lekowego (PL) nie została osiągnięta, natomiast mediana OS w badaniu rejestracyjnym AGILE wyniosła ok. 29,3 miesiąca (DCO: 30.06.2022 r.). W porównaniu z badaniem AGILE mediana EFS w grupie pacjentów leczonych w ramach PL była wyższa (1,7 mies. vs 0,03 mies.). Warto podkreślić, że w pierwszych 6 miesiącach obserwacji prawdopodobieństwo pozostania bez zdarzenia w populacji PL było zbliżone do obserwowanego w badaniu AGILE (36,4% vs 39,9%). W późniejszym okresie obserwacji (po 9 i 12 miesiącach) wartości te były niższe niż w badaniu AGILE i wynosiły odpowiednio 27,3% oraz 21,9% vs 39,9% i 37,4%.

Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono u 49 pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Wskaźnik ORR wyniósł ok. 58%, całkowitą odpowiedź (CR) uzyskano u 35% chorych, a odpowiedź CR+CRh zaraportowano u 37% pacjentów. Dla porównania, w badaniu AGILE wartości te wynosiły odpowiednio około 63%, 47% oraz 53%. Wyniki uzyskane w rzeczywistej praktyce klinicznej sugerują, że częstość uzyskiwania odpowiedzi obiektywnej była zbliżona do obserwowanej w badaniu AGILE, przy jednocześnie niższych odsetkach pacjentów osiągających CR oraz CR+CRh.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia oceny efektywności (m.in. mała liczba pacjentów, wysoki odsetek pacjentów bez oceny odpowiedzi, konieczność adaptacji definicji EFS do zakresu dostępnych w SMPT danych oraz brak możliwości porównania z alternatywną terapią), wyniki dotyczące skuteczności stosowania leku Tibsovo należy interpretować z ostrożnością.

Metanaliza Wang 2024

W publikacji przedstawiono wyniki analizy sieciowej (NMA) porównującej skuteczność iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną (IVO+AZA) oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną (VEN+AZA) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Z uwagi na brak bezpośrednich badań porównawczych przeprowadzono pośrednie porównanie obejmujące 3 randomizowane badania kliniczne, w tym badanie AGILE stanowiące źródło danych dla schematu IVO+AZA.

⁷ Raport z oceny efektywności dla leku Tibsovo, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r., https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciOTLI/Tibsovo%20-%20ocena%20efektywno%C5%9Bci_REOPTR.pdf [dostęp: 30.09.2026].

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizy było przeżycie całkowite (OS), natomiast drugorzędowym odsetek odpowiedzi CR/CRi. W populacji chorych z mutacją IDH1 nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy IVO+AZA a VEN+AZA zarówno w zakresie OS, jak i CR/CRi. W analizie OS obserwowano liczbową przewagę schematu VEN+AZA nad IVO+AZA (HR=0,69; p=0,42), jednak wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej.

Autorzy podkreślili, że wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych badań, niewielką liczebność analizowanych podgrup pacjentów z mutacją IDH1, wykorzystanie danych zagregowanych zamiast danych indywidualnych oraz niejednorodność populacji włączonych do poszczególnych badań. W ocenie autorów konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań *head-to-head*, które pozwolą na bardziej wiarygodną ocenę względnej skuteczności obu schematów leczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Tibsovo (IVO, iwosydenib) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) porównano z wenetoklaksem (VEN) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA).

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (analiza podstawowa) oraz z perspektywy wspólnej – płatnika i świadczeniobiorcy (analiza wrażliwości).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat).

Model

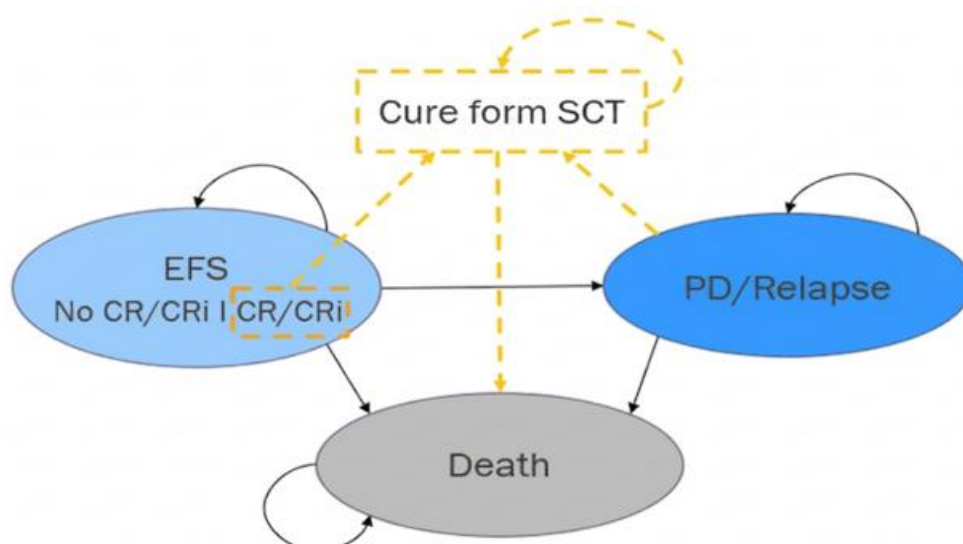
Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy wykorzystaniu globalnego modelu przygotowanego w programie Microsoft Excel. Model został następnie zaadaptowany do warunków polskiej praktyki klinicznej.

W analizie zastosowano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), który obejmuje następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- stan EFS – stan wejściowy do modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów wchodzących do stanu EFS w cyklu 0 i otrzymujących IVO + AZA lub komparator do momentu niepowodzenia leczenia, nawrotu po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; obejmuje dwa podstany:
 - pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję / całkowitą remisję z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (CR/CRi);
 - pacjentów, którzy nie osiągnęli ww. remisji;
- stan PD/Nawrót (Progresja choroby/Nawrót) – pacjenci trafiają do tego stanu ze stanu EFS albo z powodu progresji (w przypadku osób bez CR/CRi), albo z powodu nawrotu (w przypadku osób z CR/CRi);
- stan Wyleczenie po SCT (przeszczepieniu szpiku kostnego, ang. *stem-cell transplant*) – pacjenci trafiają do tego stanu ze stanów EFS oraz PD w ustalonym punkcie czasowym (7 miesięcy);
- zgon – stan końcowy, pochłaniający; pacjenci mogą trafić do tego stanu ze stanów EFS oraz PD.

W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 4 tygodnie (28 dni) oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat modelu wnioskodawcy, wraz z zaznaczonymi możliwymi przejściami między poszczególnymi stanami zdrowia, przedstawiono na rycinie poniżej.



EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (event free survival)

CR – całkowita remisja (complete remission);

CRI – całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (complete remission with incomplete hematologic recovery)

PD – progresja choroby (progressive disease)

Rysunek 2. Schemat modelu PSM wykorzystanego w analizie ekonomicznej

Źródło: rozdz. 2. AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań opisanych w AKL wnioskodawcy. W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS),
- czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS),
- odsetek remisji,
- odsetek pacjentów przechodzących do stanu wyleczenia po SCT,
- czas trwania leczenia (ToT),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs),
- jakość życia.

Dane dotyczące przeżycia skorygowano o dane w populacji ogólnej (określone na podstawie tablic trwania życia).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia wspomagającego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty opieki paliatywnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.6. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu globalnym wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania AGILE, które następnie zmapowano do wersji EQ-5D-3L przy użyciu algorytmu pochodzącego z publikacji *Hernández-Alava 2018*. Na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskich odstąpiono jednak od wykorzystania ww. wartości użyteczności i zastosowano wartości wyznaczone bezpośrednio dla kwestionariusza EQ-5D-5L z wykorzystaniem polskich norm użyteczności (*Golicki 2019*). W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast alternatywne zestawy użyteczności pochodzące z badania VIALE z wykorzystaniem amerykańskich oraz kanadyjskich norm użyteczności.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w analizie podstawowej. Szczegóły dotyczące analizy jakości życia pacjentów oraz wykorzystanych parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5. AE wnioskodawcy.

Tabela 20. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Użyteczność
EFS, CR/CRi	
EFS, bez CR/CRi	
Wyleczenie	
PD / Nawrót	
Zgon	

*W analizach przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia „wyleczenie” jest taka sama, jak dla pacjentów w stanie EFS z CR/CRi.

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 3.5.

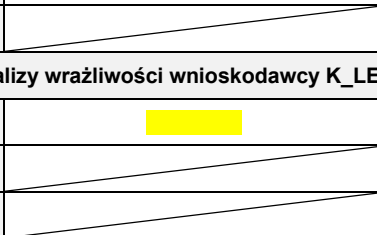
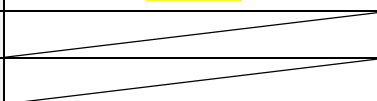
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W przedłożonej analizie ekonomicznej warianty z RSS i bez RSS różnią się nie tylko uwzględnieniem mechanizmu RSS ocenianej technologii, ale również przyjętą ceną komparatora VEN+AZA. W analizie podstawowej, w wariantcie z RSS, przyjęto rzeczywistą cenę komparatora, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia mechanizmów dzielenia ryzyka przyjęto wykazową (wyższą niż rzeczywistą) cenę komparatora na podstawie Obwieszczenia MZ. W odpowiedzi na pismo dotyczące uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że wyniki analizy bez RSS, przy założeniu rzeczywistej ceny komparatora, zostały przedstawione w ramach scenariusza analizy wrażliwości oznaczonego jako K_LEKI.

Zdaniem analityków Agencji porównanie wyników wariantów z RSS i bez RSS powinno opierać się na tej samej, rzeczywistej cenie komparatora. W związku z tym przedstawiono wyniki analizy podstawowej dla scenariusza uwzględniającego RSS oraz wyniki analizy wrażliwości dla scenariusza bez RSS, przy zachowaniu niezmiennych założeń dotyczących ceny komparatora. Takie podejście umożliwia ocenę wpływu samego RSS na wyniki analizy przy zachowaniu niezmiennych założeń dotyczących ceny komparatora.

Tabela 21. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	IVO+AZA	VEN+AZA
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS (scenariusz analizy wrażliwości wnioskodawcy K_LEKI)		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
RSS (analiza podstawowa wnioskodawcy)		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Parametr	IVO+AZA	VEN+AZA
ICUR [PLN/QALY]		

Źródło: Rozdz. 4. i 6. oraz aneks A.1.3 AE wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IVO+AZA w miejsce VEN+AZA jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, dla porównania IVO+AZA vs VEN+AZA, w perspektywie NFZ wyniósł ok. [REDACTED] zł/QALY w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz ok. [REDACTED] zł/QALY w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W AE wnioskodawcy przedstawiono również wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), oszacowane w ramach analizy wrażliwości. Z uwagi na marginalny udział kosztów ponoszonych przez pacjentów w całkowitych kosztach terapii, wyniki te były zbliżone do wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego, dlatego nie zostały one przedstawione w niniejszej AWA.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących IVO+AZA z VEN+AZA w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W ramach AE wykonano analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tibsovo, przy której koszt jego stosowania byłby równy kosztowi stosowania komparatora wynosi, w wariancie bez uwzględnienia RSS, [REDACTED] zł. Jednocześnie należy zaznaczyć, że wnioskodawca wskazał, że w wariancie z RSS [REDACTED]

Komentarz analityków Agencji

W ocenie analityków Agencji sposób wyznaczenia powyższych wartości jest nieprawidłowy, w związku z czym wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Obliczenia własne Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

Dodatkowo analitycy Agencji, na podstawie arkusza obliczeniowego wnioskodawcy, wyznaczyli progową cenę zbytu netto produktu leczniczego Tibsovo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy progowi opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Obliczenia przeprowadzono przy zastosowaniu tej samej, rzeczywistej ceny komparatora zarówno w wariancie uwzględniającym RSS, jak i w wariancie bez RSS. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto leku Tibsovo

Kategoria	Cena zbytu netto [PLN] z RSS	Cena zbytu netto [PLN] bez RSS
Cena progowa / ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem arkusza obliczeniowego wnioskodawcy.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziałach 2.13. i 6. oraz w aneksie A analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmian kluczowych parametrów i założeń modelowych na wyniki analizy. Testowano łącznie 20 scenariuszy.

Wyniki przedstawiono zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS. [REDACTED]
[REDACTED] W wariancie z RSS, największy wpływ na wyniki CUA miały:

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono z wykorzystaniem 1 000 iteracji dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Wyniki wskazują, że terapia IVO+AZA

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca uznał VEN+AZA za jedyny właściwy komparator dla IVO+AZA, argumentując to tym, że schemat ten stanowi aktualną praktykę kliniczną w populacji docelowej i jest jedyną technologią, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Zdaniem wnioskodawcy pozostałe opcje terapeutyczne (AZA, LDAC, LDAC+CLA oraz BSC) znajdują zastosowanie w odmiennych sytuacjach klinicznych i nie stanowią rzeczywistej alternatywy dla leku Tibsovo. Wybór komparatorów oceniono jako niekompletny ze względu na nieuwzględnienie części refundowanych technologii stosowanych w analizowanej populacji zgodnie z wytycznymi klinicznymi, tj. AZA w monoterapii, LDAC, BSC oraz schematu LDAC+CLA, którego stosowanie w warunkach polskiej praktyki klinicznej zostało potwierdzone danymi NFZ. Szczegółowy komentarz w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do czasu osiągnięcia przez pacjentów wieku 100 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W analizie ekonomicznej wykorzystano przegląd systematyczny stanów zdrowia, który został wykonany w październiku 2023 r. Wnioskodawca nie przeprowadził aktualizacji ww. przeglądu, uznając go za aktualny zgodnie z wytycznymi AOTMiT (od momentu przeprowadzenia przeglądu nie upłynęło 5 lat). Jednocześnie podkreślono, że w ramach prac nad AE przeanalizowano referencje dla użyteczności stanów zdrowia w odnalezionych analizach ekonomicznych (przegląd analiz miał miejsce w maju 2026 r.).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przyjęte w analizie wartości użyteczności, wyznaczone na podstawie danych z badania AGILE z wykorzystaniem polskich norm użyteczności, [REDAKTOWANE], co stanowi źródło niepewności wyników analizy. Należy jednocześnie zaznaczyć, że alternatywne wartości przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki przedstawione w AKL, analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W AE wnioskodawcy przedstawiono zidentyfikowane przez niego ograniczenia (rozdz. 9. AE wnioskodawcy):

- „Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.”
- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami tej analizy.”
- „Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (w tym powierzchnię ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy, płeć) zaczerpnięto z badania AGILE. Charakterystyka polskich pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej może się różnić od wartości przyjętych w analizie. Należy jednak podkreślić, że dawkowanie najbardziej kosztochłonnej substancji, tj. IVO i VEN, nie zależy od charakterystyki pacjentów.”
- „Krzywe OS, EFS i ToT ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniu AGILE, co obarczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik, w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.”
- „W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych od pacjentów z badania AGILE. Pomimo, że uwzględniono polskie normy użyteczności należy pamiętać, że badanie to objęło chorych z wielu krajów, pomiędzy którymi aspekty wpływające na jakość życia (i tym samym na użyteczność) mogą być postrzegane różnie.”
- „Zużycie zasobów w poszczególnych stanach zdrowia określono w oparciu o założenia modelu globalnego. Brak jest polskich danych pozwalających na przyjęcie alternatywnych założeń.”
- „Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii określono na podstawie badania AGILE. Brak jest polskich danych pozwalających na określenie praktyki w zakresie kolejnych linii po IVO+AZA i VEN+AZA. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości w oparciu o polskie dane dotyczące praktyki klinicznej po AZA.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Przyjęte w analizie wartości użyteczności, wyznaczone na podstawie danych z badania AGILE z wykorzystaniem polskich norm użyteczności, [REDAKTOWANE], co stanowi źródło niepewności

wyników analizy. Należy jednocześnie zaznaczyć, że alternatywne wartości przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

- W analizie podstawowej wnioskodawcy, porównanie wariantów z RSS i bez RSS obejmuje jednoczesną zmianę dwóch parametrów, tj. ceny ocenianej technologii (Tibsovo) oraz ceny komparatora (VEN+AZA). W wariancie uwzględniającym RSS przyjęto rzeczywiste koszty terapii komparatorem, natomiast w wariancie bez RSS zastosowano ceny wykazowe. W konsekwencji obserwowane różnice pomiędzy wariantami nie odzwierciedlają wyłącznie wpływu instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej technologii, lecz są częściowo związane również ze zmianą kosztów komparatora, co utrudnia interpretację wyników.

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca przedstawił dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości nieuwzględniający RSS dla ocenianej technologii przy jednoczesnym zachowaniu rzeczywistych kosztów terapii komparatorem, który analitycy Agencji przyjęli jako wariant podstawowy analizy.

W AE wnioskodawcy uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz odpowiedni rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Szczegółowo opisano poszczególne parametry uwzględnione w modelu wraz z ich źródłami. W przypadku braku danych empirycznych przedstawiono sposób pozyskania lub oszacowania danych oraz ich implementacji w modelu. Dla większości przyjętych danych wejściowych i założeń przedstawiono odpowiednie uzasadnienia.

W celu potwierdzenia poprawności i wiarygodności modelu wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. W odniesieniu do tych działań wskazano, że w ramach:

- walidacji wewnętrznej analizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów;
- walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego;
- walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podkreślono, że wszystkie błędy wykryte podczas walidacji zostały naprawione.

Na potrzeby walidacji konwergencji dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz wyszukiwania na stronach internetowych zagranicznych agencji HTA. Wskazano, że rozbieżności względem odnalezionych publikacji wynikają głównie z wykorzystania alternatywnego źródła danych o efektywności komparatora i/lub danych z badania AGILE z krótszego okresu obserwacji.

W ramach walidacji zewnętrznej wykazano zgodność wyników odnalezionego badania RWE (*Lachowiec 2025*) z wnioskami wynikającymi z porównania pośredniego IVO+AZA vs VEN+AZA przeprowadzonego metodą MAIC. Ze względu na krótszy okres obserwacji w badaniu RWE niż w badaniu AGILE nie dokonano bezpośredniego porównania wyników ilościowych.

Wnioskodawca przedstawił raport z przeprowadzonych walidacji. Szczegóły zawarto w rozdz. 7. AE wnioskodawcy.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach. Opis i działanie modelu są spójne, a przedstawione obliczenia zgodne z deklarowanymi założeniami.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji przyjęli

Opis uwzględnionych parametrów oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji – wyniki farmakoekonomiczne

Parametr	IVO+AZA	VEN+AZA
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu AE wnioskodawcy.

Tabela 25. Wyniki obliczeń własnych Agencji – progowe ceny zbytu netto

Kategoria	Cena zbytu netto [PLN] z RSS	Cena zbytu netto [PLN] bez RSS
Cena progowa / ICUR		

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem arkusza obliczeniowego wnioskodawcy.

Zdaniem analityków Agencji ceny leku Tibsovo wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, które zostały przedstawione przez wnioskodawcę, oszacowano nieprawidłowo, ponieważ obliczeń dokonano przy założeniu różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem oraz przy zastosowaniu różnych cen komparatora w analizowanych wariantach (z RSS i bez RSS dla ocenianej interwencji). Mając na uwadze powyższe ograniczenia, Agencja przedstawiła własne oszacowania cen zbytu netto,

Tabela 26. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji – ceny na podstawie art. 13 ustawy o refundacji

Kategoria	z RSS	bez RSS
Cena zbytu netto [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu AE wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przedstawiono również perspektywę wspólną (tj. płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 7-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2027–2033.

Struktura modelu

Model oparto o założenia i wyniki analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 5. niniejszej analizy weryfikacyjnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją w genie IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do otrzymania standardowej chemoterapii indukcyjnej, tj. populacja AML UNFIT.

Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych epidemiologicznych z odnalezionych rejestrów i badań oraz w oparciu o historyczne dane statystyczne NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.114.

Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania IVO ze środków publicznych. W obliczeniach założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje VEN+AZA.

W scenariuszu nowym przyjęto, że IVO będzie nadal finansowany w populacji docelowej ze środków publicznych,

Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Komentarz analityków Agencji

Aktualnie IVO w skojarzeniu z AZA jest finansowany w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.114.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy SMPT, na potrzeby raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia lekiem Tibsovo⁷, od 1 stycznia 2025 r. do 7 września 2026 r. do programu lekowego zakwalifikowano 78 pacjentów, z czego 71 otrzymało co najmniej jedną dawkę iwosydenibu.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max) [^]	II rok (zakres min/max) [^]	III rok (zakres min/max) [^]	IV rok (zakres min/max) [^]	V rok (zakres min/max) [^]	VI rok (zakres min/max) [^]	VII rok (zakres min/max) [^]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■/78**						
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■	■	■	■

* oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów leczonych w 2026 roku.

** liczba pacjentów zakwalifikowanych do leczenia iwosydenibem w ramach PL.114. od 1 stycznia 2025 r. do 7 września 2026.

[^] zakresy liczebności populacji nie mogą zostać oszacowane w ramach minimalnego i maksymalnego wariantu analizy wrażliwości, ponieważ warianty te nie odnoszą się do populacji, lecz do względnej intensywności dawki.

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 1.2.4, 2.5. oraz arkusz obliczeniowy BIA.

W analizie podstawowej, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, wnioskodawca przyjął cenę wykazową komparatora (VEN+AZA) zamiast ceny rzeczywistej. W ocenie analityków Agencji, niezależnie od przyjętych założeń dotyczących RSS dla ocenianej technologii, porównywane warianty powinny opierać się na tej samej, rzeczywistej cenie komparatora. Biorąc to pod uwagę, poniżej przedstawiono wyniki scenariusza analizy wrażliwości wnioskodawcy (scenariusz K_LEKI), w którym koszty w wariantcie bez RSS oszacowano przy uwzględnieniu rzeczywistej ceny VEN+AZA.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie NFZ [mln PLN]

Kategoria kosztów	Wariant przyjęty przez analityków Agencji jako podstawowy (scenariusz K_LEKI analizy wrażliwości wnioskodawcy)							Wariant podstawowy wnioskodawcy						
	Perspektywa NFZ (bez RSS)							Perspektywa NFZ (z RSS)						
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok
Scenariusz istniejący														
Koszty wnioskowanego leku Tibsovo														
Koszty pozostałe														
Koszty sumaryczne														
Scenariusz nowy														
Koszty wnioskowanego leku Tibsovo														
Koszty pozostałe														
Koszty sumaryczne														
Koszty inkrementalne														
Koszty wnioskowanego leku Tibsovo														
Koszty pozostałe														
Koszty sumaryczne														

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 3.2.–3.4. oraz Aneks B.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Tibsovo w wariancie podstawowym będzie wiązało się ze [] wydatków NFZ do ok. [] zł w I roku do ok. [] zł w VII roku refundacji w wariancie z RSS. W przypadku wariantu przyjętego przez analityków Agencji jako podstawowy bez RSS, objęcie refundacją produktu leczniczego Tibsovo będzie wiązało się ze wzrostem wydatków NFZ od ok. [] zł w I roku do ok. [] zł w VII roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmienności określonych parametrów na prognozowane wydatki płatnika publicznego. Każdy ze scenariuszy analizowano w 2 wariantach – z i bez uwzględnienia RSS. Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości oraz wyniki tejże analizy przedstawiono w Aneksie B. BIA wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty analizy wrażliwości o największym wpływie na inkrementalne wydatki płatnika publicznego.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantów o największym wpływie na koszty inkrementalne [mln PLN]

Wariant	Inkrementalne koszty całkowite													
	Perspektywa NFZ (bez RSS)							Perspektywa NFZ (z RSS)						
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok

Źródło: BIA wnioskodawcy Aneks B.

Przyjęcie założeń scenariusza

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.114. Do obliczeń BIA wykorzystano dane sprzedażowe.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 7-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2027–2033. Wnioskodawca wskazał, że w dłuższym horyzoncie czasowym analizy, wydatki płatnika publicznego się ustabilizują. Ponadto w maju 2033 r. zakończy się wyłączność rynkowa dla produktu leczniczego Tibsovo.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, że IVO+AZA przejmie udziałów rynkowych VEN+AZA w populacji docelowej. Założenie to uzasadniono powołując się na fakt, Pomimo niepewności związanej z , przedstawione uzasadnienie uznano za wystarczające.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W podziale rynku jako jedyny komparator dla IVO+AZA wnioskodawca uwzględnił VEN+AZA. W opinii analityków Agencji, obok VEN+AZA zasadnym jest uwzględnienie również AZA w monoterapii, LDAC, LDAC+CLA oraz BSC jako komparatorów w przedmiotowym wniosku. Komentarz odnośnie wyboru komparatorów zawarto w rozdz. 3.3. niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 6 BIA wnioskodawcy):

- Analiza wpływu na budżet wykorzystuje koszty oszacowane w ramach analizy ekonomicznej oraz opiera się na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia przeprowadzonych w modelu ekonomicznym wykorzystanym w analizie ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Przeprowadzone oszacowania epidemiologiczne opierają się na danych z różnych źródeł – tam, gdzie było to możliwe, korzystano z polskich danych dotyczących epidemiologii AML, które w przypadku braku lub niepewności polskiego źródła danych uzupełniano danymi zagranicznymi. Kompilacja danych z różnych źródeł oraz przenoszenie zagranicznych współczynników epidemiologicznych do realiów polskich wpływa na niepewność przeprowadzonych obliczeń.
- W ramach epidemiologicznego oszacowania populacji nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów rozpoczynających terapię wśród pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do wnioskowanego programu. W związku z tym parametr ten określono na podstawie danych uwzględnionych w analizie wpływu na budżet do wniosku refundacyjnego dla iwosydenibu w leczeniu AML z roku 2024.
- Nie odnaleziono polskiego źródła danych w zakresie częstości występowania mutacji IDH1 wśród pacjentów z AML. W związku z tym odsetek pacjentów z mutacją IDH1 określono na podstawie danych z badań europejskich zidentyfikowanych w ramach niesystematycznego przeszukania literatury.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wnioskodawca założył, że lek Tibsovo przejmie udziałów rynkowych po objęciu go refundacją, w uzasadnieniu podkreślając,
- W BIA nie uwzględniono dodatkowych, uznanych przez analityków Agencji, komparatorów, które mogą być stosowane w populacji docelowej, tj. AZA w monoterapii, LDAC, LDAC+CLA oraz BSC. Przyjęta przez wnioskodawcę struktura rynku nie odzwierciedla zatem pełnego zbioru technologii opcjonalnych ani wszystkich możliwych przełyków pacjentów, co zwiększa niepewność oszacowanego wpływu refundacji IVO+AZA na budżet płatnika publicznego w kolejnych latach.

- W analizie podstawowej wnioskodawcy, porównanie wariantów z RSS i bez RSS obejmuje jednoczesną zmianę dwóch czynników: ceny ocenianej technologii (Tibsovo) oraz ceny komparatora (VEN+AZA). W wariancie z RSS uwzględniono rzeczywiste koszty terapii komparatorem, natomiast w wariancie bez RSS zastosowano ceny wykazowe. Takie podejście utrudnia jednoznaczną ocenę wpływu samego instrumentu dzielenia ryzyka na wyniki analizy, ponieważ obserwowane różnice są częściowo związane również ze zmianą kosztów komparatora. Wnioskodawca przedstawił dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości mający na celu ocenę wpływu założeń cenowych, który analitycy Agencji przyjęli jako wariant podstawowy analizy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Perspektywa NFZ (bez RSS)							Perspektywa NFZ (z RSS)						
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok
Scenariusz istniejący														
Koszty wnioskowanego leku Tibsovo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy														
Koszty wnioskowanego leku Tibsovo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne														
Koszty wnioskowanego leku Tibsovo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne wariantu podstawowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie stwierdzono różnic pomiędzy zapisami uzgodnionego programu lekowego a zapisami aktualnie obowiązującego PL B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, obowiązującym od 1 stycznia 2025 roku.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tibsovo (iwosydenib) we wskazaniu: w skojarzeniu z azacytydyną, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do otrzymania standardowej chemoterapii indukcyjnej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tibsovo i iwosydenib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), dwie rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2024, CDA-AMC 2024) oraz jedną ocenę dodatkowej korzyści (G-BA 2026).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania IVO w skojarzeniu z AZA, jaką jest wydłużenie życia pacjentów oraz czasu do progresji choroby w porównaniu do monoterapii AZA. W rekomendacjach NICE oraz CDA-AMC zwraca się również uwagę, że refundacja leku Tibsovo powinna uwzględniać odpowiednie uzgodnienia cenowe warunkujące opłacalność finansowania terapii.

Jednocześnie we wszystkich rekomendacjach podkreślano niepewność wynikającą z braku bezpośrednich badań porównujących IVO+AZA ze schematem VEN+AZA, uznawanym za istotny komparator w analizowanej populacji. W ocenie G-BA nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania IVO+AZA względem terapii porównawczych (VEN+AZA/VEN+DEC) z powodu braku odpowiednich danych umożliwiających jej ocenę.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

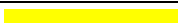
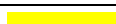
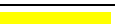
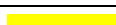
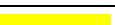
Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Tibsovo (iwosydenib) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2024 Wielka Brytania Link	Leczenie, w skojarzeniu z AZA, drosłych pacjentów z nieleczoną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie mogą otrzymać standardowej intensywnej chemioterapii indukcyjnej.	Rekomendacja pozytywna warunkowo NICE zaleca stosowanie IVO w połączeniu z AZA, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu jako opcji leczenia dorosłych pacjentów z nieleczoną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie mogą otrzymać standardowej intensywnej chemioterapii indukcyjnej. IVO jest zalecany wyłącznie wtedy, gdy firma zapewnienia leku zgodnie z warunkami umowy handlowej. Firma zawarła porozumienie handlowe, na mocy którego iwosydenib jest dostępny dla NHS po obniżonej cenie. Wysokość obniżki jest objęta tajemnicą handlową. <u>Uzasadnienie:</u> Standardowym leczeniem nowo zdiagnozowanej AML z mutacją IDH1 R132 u dorosłych, którzy nie mogą otrzymać standardowej intensywnej chemioterapii indukcyjnej, jest VEN+AZA. IVO+AZA nie był bezpośrednio porównywany w badaniu klinicznym z VEN+AZA. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że stosowanie IVO+AZA wydłuża życie pacjentów i wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z komparatorem. Najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej dla IVO+AZA mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
CDA-AMC 2024 Kanada Link	Leczenie, w skojarzeniu z AZA, drosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do otrzymania intensywnej chemioterapii indukcyjnej.	Rekomendacja pozytywna warunkowo CDA-AMC rekomenduje, aby lek Tibsovo w skojarzeniu z AZA w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej był refundowany w ramach publicznych planów lekowych, jeśli spełnione zostaną określone warunki. <u>Uzasadnienie:</u> • Dane z jednego badania klinicznego (AGILE) wykazały, że leczenie preparatem Tibsovo w skojarzeniu z AZA prowadziło do wydłużenia przeżycia pacjentów w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z AZA. • Tibsovo w skojarzeniu z AZA zaspokaja potrzeby pacjentów, ponieważ poprawia kontrolowanie choroby, wydłuża przeżycie oraz zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną. • Na podstawie oceny danych ekonomicznych stwierdzono, że Tibsovo w skojarzeniu z AZA nie stanowi korzystnej wartości dla systemu ochrony zdrowia przy ustalonej cenie. Komitet uznał, że dostępne dowody są niewystarczające do uzasadnienia wyższych kosztów terapii IVO+AZA w porównaniu z VEN+AZA.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tibsovo w skojarzeniu z AZA należy potwierdzić obecność mutacji IDH1 R132 za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>, NGS) lub reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>, PCR). Badania te nie są obecnie rutynowo wykonywane u pacjentów z AML we wszystkich jurysdykcjach Kanady. - Wdrożenie powszechnej diagnostyki mutacji IDH1 R132 może mieć istotne konsekwencje organizacyjne i finansowe dla systemu ochrony zdrowia.
HAS 2023 Francja Link	Leczenie, w skojarzeniu z AZA, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.	Rekomendacja pozytywna Komisja wydała pozytywną opinię dotyczącą wpisania produktu Tibsovo (iwosydenib) do wykazu leków refundowanych dla ubezpieczonych oraz do wykazu produktów dopuszczonych do stosowania w placówkach ochrony zdrowia, zgodnie ze wskazaniem i dawkowaniem określonym w ChPL, uznając korzyść terapeutyczną (SMR, fr. <i>Service Médical Rendu</i>) w zatwierdzonym wskazaniu rejestracyjnym. Jednocześnie Komisja podkreśla konieczność przeprowadzenia oceny procedury diagnostycznej polegającej na oznaczaniu mutacji IDH1, związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Tibsovo, w celu umożliwienia finansowania tego badania ze środków publicznych. Komisja uznała, że iwosydenib, zapewnia umiarkowaną, dodatkową korzyść terapeutyczną (fr. <i>amélioration du service médical rendu III</i>, ASMR III) w porównaniu z AZA w monoterapii, ze względu na: - wykazanie wyższości produktu Tibsovo w skojarzeniu z AZA w porównaniu z AZA w monoterapii w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w zakresie odsetka całkowitej odpowiedzi i przeżycia całkowitego; - ogólny profil bezpieczeństwa podobny do obserwowanego przy monoterapii AZA, przy czym odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych jest mniejszy przy leczeniu IVO+AZA w porównaniu do AZA; - zapotrzebowanie na leczenie poprawiające przeżycie całkowite i jakość życia u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Jednocześnie podkreślono: - brak możliwości wyciągnięcia wiarygodnych wniosków dla głównego punktu końcowego badania (przeżycie wolne od zdarzeń) z powodu ograniczeń metodologicznych; - brak wykazanego wpływu na jakość życia, biorąc pod uwagę charakter eksploracyjny analizy; - ryzyko wystąpienia zespołu różnicowania oraz konieczności monitorowania EKG ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT; - brak bezpośredniego porównania z terapią skojarzoną VEN + AZA, co jednak uznano za akceptowalne z uwagi na równoległy rozwój kliniczny produktów Tibsovo (iwosydenib) i Venclyxto (wenetoklaks).
G-BA 2024 Link G-BA 2026 Niemcy Link / Link IQWiG 2026 Niemcy Link / Link	Leczenie, w skojarzeniu z AZA, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.	Ocena dodatkowej korzyści klinicznej W 2026 r. G-BA przeprowadził ponowną ocenę dodatkowej korzyści iwosydenibu po przekroczeniu przez produkt leczniczy progu 30 mln EUR rocznej sprzedaży właściwego dla leków sierocych. W wyniku oceny uznano, że dodatkowa korzyść terapii IVO+AZA względem właściwej terapii porównawczej VEN+AZA lub VEN+DEC nie została wykazana ze względu na brak odpowiednich danych. Decyzję wydano w oparciu o ocenę IQWiG 2026, w której dodatkowa korzyść IVO względem terapii porównawczych nie została udowodniona, ze względu na brak odpowiednich danych umożliwiających jej ocenę. W poprzedniej ocenie z 2024 r., G-BA uznał znaczną dodatkową korzyść IVO+AZA u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1 R132 niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Ocena ta wynikała ze szczególnych zasad obowiązujących dla leków sierocych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	CCA (rak dróg żółciowych) i AML (ostra białaczka szpikowa)		
Belgia	Tak	Tak	CCA i AML		
Bulgaria	Tak	Tak	CCA i AML		
Chorwacja	Tak	Tak	CCA		
Cypr	Tak	Tak	CCA i AML		
Czechy	Tak	Tak	CCA i AML		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	CCA i AML		
Grecja	Tak	Tak	CCA i AML		
Hiszpania	Tak	Tak	CCA i AML		
Holandia	Tak	Tak	AML		
Irlandia	Tak	Tak	CCA		
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Tak	CCA		
Luksemburg	Tak	Tak	CCA i AML		
Łotwa	Tak	Tak	AML		
Malta	Tak	Tak	CCA i AML		
Niemcy	Tak	Tak	CCA i AML		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Tak	CCA i AML		
Słowacja	Tak	Tak	AML		
Słowenia	Tak	Tak	CCA i AML		
Szwajcaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Węgry	Tak	Tak	CCA i AML		
Włochy	Tak	Tak	CCA i AML		

CCA – rak dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma*)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Tibsovo jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), z czego w 18 krajach finansowanie dotyczy AML.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza ekonomiczna, Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, HTA Consulting, Wersja 1.0, Kraków 2026.
Analiza kliniczna (AKL)	Analiza kliniczna, Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, HTA Consulting, Wersja 2.0, Kraków 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza problemu decyzyjnego, Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, HTA Consulting, Wersja 1.0, Kraków 2026.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Analiza wpływu na budżet, Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, HTA Consulting, Wersja 1.0, Kraków 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 24 sierpnia 2026 r., znak sprawy: OTLI.4131.6.2026 – lek Tibsovo.
Badania pierwotne i wtórne	
Lachowiez 2025	Lachowiez C.A., Smith B.D., Ambinder A.J. et al., <i>Ivosidenib or venetoclax combined with hypomethylating agents in IDH1-mutated acute myeloid leukemia: a real-world study</i> . Blood Neoplasia 2025; 2(4):100152, https://doi.org/10.1016/j.bneo.2025.100152 [dostęp: 17.09.2026].
Montesinos 2022	Montesinos P., Recher C., Vives S. et al. <i>Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia</i> . N Engl J Med 2022; 386(16):1519–1531, DOI: 10.1056/NEJMoa2117344 [dostęp: 17.09.2026].
Montesinos 2025	Montesinos P., Marchione D.M., Recher C. et al. <i>Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML</i> . Blood Advances 2025; 9(20):5177–5189, https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016399 [dostęp: 17.09.2026].
Polly 2022	Pollyea D.A. et al., <i>Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations</i> . Clin Cancer Res; 28(13) July 1, 2022, https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3467 [dostęp: 20.09.2026].
Wang 2024	Wang L., Song J., Xiao X. et al., <i>Comparison of venetoclax and ivosidenib/enasidenib for unfit newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutation: a network meta-analysis</i> . Journal of Chemotherapy 2024; 36: 202–207, doi.org/10.1080/1120009X.2023.2247200 [dostęp: 29.09.2026].
Aiman 2023	Aiman W., Ali M.A., Basit M.A. et al. <i>Efficacy and tolerability of isocitrate dehydrogenase inhibitors in patients with acute myeloid leukemia: A systematic review of clinical trials</i> . Leukemia Research 2023; 129: 107077, DOI: 10.1016/j.leukres.2023.107077 [dostęp: 17.09.2026].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASH 2025	Sekeres M. A. et al., <i>American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults</i> . Blood 2026; 10 (6): 1897–1928, https://ashpublications.org/bloodadvances/article/10/6/1897/548455/American-Society-of-Hematology-2025-guidelines-for [dostęp: 28.09.2026].
CDA-AMC 2024	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, <i>Reimbursement Recommendation Ivosidenib (Tibsovo)</i> , October 2024 Volume 4 Issue 10, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0349_Final_Recommendation.pdf [dostęp: 23.09.2026].
ELN 2022	Döhner, H. et al., <i>Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN</i> . Blood 2022; 140(12): 1345-1377, https://www.leukemia-net.org/sites/leukemia-net/content/e58/e480/e481/e11514/DoeHner_H.etal_Blood2022.DiagnosisandmanagementofAMLinadults-2022recommendationsfromaninternationalexpertpanelonbehalfoftheELN.pdf [dostęp: 28.09.2026].

G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss 2024, <i>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)</i> , https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6410/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_BAnz.pdf [dostęp: 23.09.2026].
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss 2026, <i>Beschluss, Ivosidenib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132-Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)</i> , https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7967/2026-08-20_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-1304.pdf / https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12872/2026-08-20_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-1304_TrG.pdf [dostęp: 23.09.2026].
Golicki 2019	Golicki D., Jakubczyk M., Graczyk K. i in., <i>Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe</i> . Pharmacoeconomics 2019; 37(9):1165–1176, https://doi.org/10.1007/s40273-019-00811-7 [dostęp: 24.09.2026].
HAS 2023	Haute Autorité de Santé 2023, <i>Ivosidenib Tibsovo 250 mg, comprimé pelliculé, Première évaluation</i> 2023, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20363_TIBSOVO_PIC_INS_AvisDef_CT20363.pdf [dostęp: 23.09.2026].
Hernández-Alava 2018	Hernández-Alava M., Pudney S., <i>Eq5Dmap: A Command for Mapping between EQ-5D-3L and EQ-5D-5L</i> . The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata 2018; 18(2):395–415, https://doi.org/10.1177/1536867X1801800207 [dostęp: 22.09.2026].
IQWiG 2026	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2026, <i>Ivosidenib (akute myeloische Leukämie), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</i> , https://www.iqwig.de/download/a26-19_ivosidenib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 23.09.2026]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2026, <i>Ivosidenib (akute myeloische Leukämie), Addendum zum Projekt A26-19 (Dossierbewertung)</i> , https://www.iqwig.de/download/a26-81_ivosidenib_addendum-zum-projekt-a26-19_v1-0.pdf [dostęp: 23.09.2026].
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network 2026, <i>Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 5.2026</i> — July 15, 2026, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf [dostęp: 28.09.2026].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence 2024, <i>Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation (TA979)</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta979/resources/ivosidenib-with-azacitidine-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-with-an-idh1-r132-mutation-pdf-82615858332613 [dostęp: 23.09.2026].
PTOK 2020	Wierzbowska A., Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu krwiotwórczego – Ostra białaczka szpikowa, https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/viewFile/70553/51687.pdf [dostęp: 28.09.2026].
Pozostałe publikacje	
AWA Venclyxto (OT.4231.55.2021)	Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytadyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0), Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4231.55.2021, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclyxto_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 29.09.2026].
ChPL Tibsovo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tibsovo (data ostatniej aktualizacji: 25.02.2026), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.09.2026].
NFZ 2025	Raporty refundacyjne Centrali NFZ za: 2025 rok https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8903.html ; styczeń – czerwiec 2026 roku https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.9003.html [dostęp: 28.09.2026].
Ocena efektywności Tibsovo	Raport z oceny efektywności dla leku Tibsovo, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r., https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/Tibsovo%20-%20ocena%20efektywno%C5%9Bci_REOPTR.pdf [dostęp: 30.09.2026].
Raport TLI Tibsovo (WS.425.5.2023)	Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Tibsovo, Agencja oceny technologii medycznych i Taryfikacji, 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%205%202023%20TLI%20Tibsovo%20AML%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 15.09.2026].