Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2026 z dnia 19 października 2026 roku w sprawie oceny leku Tibsovo (ivosidenibum) w ramach programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tibsovo (ivosidenibum) 250 mg, tabletki powlekane, 60 sztuk, GTIN: 03664898120737, w ramach programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tibsovo (iwosydenib, IVO) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje leczenie, w skojarzeniu z azacytydyną (AZA), 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. Iwosydenib (IVO) jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Tibsivo ma postać tabletek w dawce 250 mg. Lek został dopuszczony po raz pierwszy do obrotu 04.05.2023 r., w statusie leku sierocego.

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

Zgodnie z danymi z lat 2014–2021 pacjenci w Polsce niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii stanowili ok. 42% wszystkich chorych na AML. Mimo postępów terapeutycznych AML pozostaje chorobą o niekorzystnym rokowaniu, a 5-letni wskaźnik przeżycia chorych wynosi około 32%.

Alternatywne opcje terapeutyczne obejmują leczenie hipometylujące (AZA, decytabina 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).

<u>Dowody naukowe</u>

Komparator przyjęty przez wnioskodawcę stanowi wenetoklaks stosowany w skojarzeniu z azacytydyną (VEN+AZA). Chociaż wybór komparatora jest zasadny, jednak zestaw technologii alternatywnych powinien również uwzględniać pozostałe opcje terapeutyczne, tj. AZA w monoterapii, cytarabinę w małych dawkach (LDAC), cytarabinę w małych dawkach w skojarzeniu z kladrybiną (LDAC+CLA) oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Przedstawione przez wnioskodawcę wyjaśnienia nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla odstąpienia od uwzględnienia wskazanych technologii jako komparatorów.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: badanie rejestracyjne AGILE, badanie RWE (Lachowiez 2025) oraz dwa przeglądy systematyczne Aiman 2023 oraz SLR 2023, które jednak uzyskały ocenę krytycznie niskiej jakości.

Wyniki porównania IVO+AZA vs PLC+AZA (badanie AGILE), dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,4 mies., wyglądały następująco i różnice były statystycznie istotne: mediana przeżycia całkowitego OS [mies.]: 24,0 vs 7,9; HR=0,44, p=0,0005;; wartość obiektywnej odpowiedzi na leczenie ORR [%]: 63 vs 19; wartość całkowitej remisji CR [%]: 47 vs 15; z częściową regeneracją szpiku CR+CRh [%]: 53 vs 18. Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń EFS [mies.] wynosiła: 0,03 vs 0,03; HR=0,33, p=0,0011 (6-mies.: 39,9% vs 20,3%; 18-mies.: 33,3% vs 6,1%). Również dla mediany okresu obserwacji równej 28,6 mies. wykazano, że mediana OS była istotnie statystycznie wyższa w grupie IVO+AZA, niż w grupie PLC+AZA: 29,3 mies. vs 7,9 mies.

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.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, był istotnie statystycznie niższy w grupie IVO+AZA niż w grupie PLC+AZA (68% vs 84%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które występowały istotnie rzadziej w grupie IVO+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 TRAE prowadzących do zgonu.

Ograniczeniem badania AGILE było, że populacja pacjentów była słabo reprezentatywna - wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących.

W badaniu opartym na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej Lachowiez 2025 mediany okresu obserwacji wyniosły 7,1 – 8,8 mies. W porównaniu z VEN+AZA/DEC (wenetoklaks stosowany w skojarzeniu z AZA lub DEC u 99 pacjentów), stosowanie IVO+AZA/DEC (181 pacjentów) wiązało się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów z 6-miesięcznym EFS (55,8% vs 38,4%; HR=0,782), a także wyższym odsetkiem chorych osiągających CR (43% vs 26%; RR=1,62) oraz CR+CRi/p (63% vs 48%; RR=1,30). Stosowanie IVO+AZA/DEC wiązało się z istotnie statystycznie niższą częstością występowania gorączki neutropenicznej ≥3. stopnia (2% vs 8%; RR=0,21). Dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zgodnie z raportem dotyczącym oceny efektywności leku Tibsovo, na podstawie danych rzeczywistych w warunkach polskich (71 pacjentów), mediana OS nie została osiągnięta. Mediana EFS wyniosła ok. 1,7 miesiąca w populacji polskiej oraz 0,03 miesiąca w badaniu AGILE. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność populacji i wysoki odsetek pacjentów bez oceny odpowiedzi.

Wytyczne kliniczne

Zgodnie z zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej, schemat IVO +AZA stanowi rekomendowaną opcję leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną AML i mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Polskie wytyczne PTOK 2020 zostały opublikowane przed rejestracją leku Tibsovo. Wytyczne NCCN 2026 kwalifikują schemat AZA + IVO do preferowanych opcji leczenia z najwyższą kategorią rekomendacji (kategoria 1), na równi ze schematem AZA + VEN.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Wnioskodawca zaproponował mechanizm dzielenia ryzyka (RSS):

Stosowanie IVO+AZA w miejsce VEN+AZA jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ, wyniósł ok. zł/QALY w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz ok. zł/QALY wariancie z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Według Agencji, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Tibsovo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy progowi opłacalności, została oszacowana na zł w wariancie uwzględniającym RSS oraz na zł w wariancie bez RSS, przy zastosowaniu tej samej, rzeczywistej ceny komparatora w obu wariantach. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wykazały, że inkrementalne koszty terapii IVO+AZA względem VEN+AZA wynoszą odpowiednio zł w wariancie bez uwzględnienia RSS i zł z uwzględnieniem RSS. Oszacowany ICUR wyniósł natomiast zł/QALY w wariancie bez RSS oraz zł/QALY z RSS. Wyznaczone ceny zbytu netto wyniosły w wariancie bez RSS oraz zł z uwzględnieniem RSS.

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.

Rekomendacje refundacyjne

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.

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.

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Wnioskowana terapia (IVO+AZA) zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną i prowadzi do wydłużenia przeżycia pacjentów w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z AZA*
- *Dostępne dowody są niewystarczające do uzasadnienia wyższych kosztów terapii IVO+AZA w porównaniu z aktywnym komparatorem.*
- *Pozytywne rekomendacje wytycznych odnośnie stosowania tego leku.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTLI.4131.6.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tibsovo (iwosydenib) w ramach programu lekowego: B.114. »Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C.92.0)«”; data ukończenia: 8 października 2026.

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 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: AbbVie Sp. z o.o.*