



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**TIBSOVO (iwosydenib)
we wskazaniu:
w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu
dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną
ostrą białaczką szpikową (ang. *acute
myeloid leukaemia, AML*) z mutacją w genie
kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1
(IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani,
aby otrzymać standardową chemioterapię
indukcyjną**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.5.2023

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
Wykaz wybranych skrótów	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1 Przedmiot analizy	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	13
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	14
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	20
3.5 Horizon scanning.....	21
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich	21
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	22
3.8 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	22
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	24
4.1 Szacowanie wielkości populacji	24
4.1.1. Opis metodyki	24
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	25
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	25
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	26
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	26
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	26
5.3 Opis badań	27

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	28
5.5	Ocena jakości badań.....	33
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	33
5.5.2.	Opis komparatora	33
5.5.3.	Opis punktów końcowych	33
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	34
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	34
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	34
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	34
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	36
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	36
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	43
6.3	Podsumowanie siły interwencji	48
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	50
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	50
7.2.1.	Założenia	50
7.2.2.	Dane wejściowe	51
7.2.3.	Wyniki	51
7.3.	Model farmakoekonomiczny	51
7.3.1.	Założenia	51
7.3.2.	Dane wejściowe	52
7.3.3.	Wyniki	53
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	56
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	59
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	59
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	59
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	59
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	59
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	59
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	59
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	60
9.1.	Populacja docelowa	60
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	60
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	60
10.	PIŚMIENNICTWO	62
11.	ZAŁĄCZNIKI	65
11.1.	EPAR Tibsovo – wybrane fragmenty	65
11.2.	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	67

11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich	69
11.4. Trwające/zakończone badania kliniczne	75
11.5. Strategie wyszukiwania	77
11.6. Diagram selekcji publikacji	78
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	78
11.8. Diagram selekcji HTA.....	79

Wykaz wybranych skrótów

2-HG	2-hydroksyglutaran
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AL	ostra białaczka (ang. <i>acute leukemia</i>)
ALP	fosfataza zasadowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
ANC	całkowita liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CN-AML	(ang. <i>cytogenetically normal acute myeloid leukemia</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRh	CR z częściową odbudową hematologiczną (ang. <i>complete remission with partial hematologic recovery</i>)
CRi	CR z niepełną odbudową hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>)
CRp	całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i>)
ECOG PS	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
eGFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiogram
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 item
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	EuroQoL Five Dimension Five Level Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	pełna analiza obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ang. <i>Full analysis set</i>)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
FLT3+	FMS-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HMA	środek hipometylujący (ang. <i>hypomethylating agent</i> , HMA)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
IC	chemioterapia indukcyjna (ang. <i>induction chemotherapy</i>)
IDH1	dehydrogenaza izocytrynianu 1 (ang. <i>Isocitrate dehydrogenase 1</i>)
IPD	Indywidualne dane pacjentów (ang. <i>individual patient data</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDAC	cytarabina w niskich dawkach (ang. <i>low-dose cytarabine</i>)

MDS	Zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MLFS	morfologiczny stan wolny od białaczki (ang. <i>morphologic leukemia-free state</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAD-P	fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polimerase chain reaction</i>)
PO	doustnie (ang. <i>per os</i>)
PR	częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	Raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
QT	odcinek mierzony w zapisie EKG od początku zespołu QRS to końca załamka T
QTc	skorygowana wartość odstępu QT (ang. <i>corrected QT interval</i>)
S.C./SC	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
α-KG	α-ketoglutaran

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tibsovo wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną.

Substancją czynną leku jest iwosydenib (kod ATC: L01XX62), który 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.

Lek podaje się doustnie. Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m² pc., podawanej dożylnie lub podskórną, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Tibsovo posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 04.05.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostre białaczki szpikowe (AML) to nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego wywodzące się z wczesnych komórek progenitorowych mielopoetyzy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność.

Wyniki badań, w których analizowano prognostyczny wpływ mutacji dehydrogenazy izocytrynianowej 1 w AML wskazują, że wiąże się ona z niekorzystnym rokowaniem w nowo zdiagnozowanej i nawrotowej/opornej postaci AML. Cechą charakterystyczną mutacji IDH1 w nowotworze jest nadprodukcja 2-hydroksyglutaranu (2-HG), metabolitu, który upośledza różnicowanie hematopoetycznych komórek macierzystych w dojrzałe komórki krwi, przyczyniając się do onkogenezy.

Iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną został uwzględniony jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r., które wyróżniły populację pacjentów z AML z mutacją IDH-1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej IC. Pozostałe dokumenty przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Tibsovo na terenie Unii Europejskiej i odnoszą się do pacjentów z nowo rozpoznaną AML i/lub pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej. Jako opcje preferowane wyróżniają azacytydynę i decytabinę lub wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, decytabiną lub niską dawką cytarabiny (LDAC) oraz glasdegib w skojarzeniu z LDAC. Ponadto, jako BSC dokumenty rekomendują stosowanie 6-merkaptopuryny oraz hydroksykarbamidu.

Żadna z odnalezionych ocen Agencji nie dotyczyła dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukującej. Ponadto, zarówno produkt leczniczy Tibsovo, jak i substancja czynna iwosydenib nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10:C92.0)”, refundowana jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Ponadto, w ramach chemioterapii dostępne są: cytarabina, azacytydyna, hydroksykarbamid, merkaptopuryna, melfalan.

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 2 stowarzyszeń pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od organizacji pacjenckiej „Fundacja Na Rzecz Pomocy Chorym Na Białaczkę”. Według Prezesa Zarządu ostra białaczka szpikowa to ciężka choroba, która znacząco zmienia życie pacjentów zarówno przez objawy związane z samą chorobą, jak i te związane z leczeniem. Zaznaczono, że pacjenci leczeni intensywnie są przez okres leczenia wyłączeni z codziennego życia. Wśród obaw związanych z długoterminowym stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych wskazano brak uzyskania remisji w przypadku, gdy pacjent posiada mutację genu IDH1. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem ocenianej technologii wymieniono m.in. szybsze (lub w ogóle) osiągnięcie całkowitej remisji, zmniejszenie bólu i ilości objawów niepożądanych oraz poprawę jakości życia na etapie leczenia. W opinii wskazano także zagrożenia dla pacjentów związane

z zastosowaniem ocenianej technologii, które obejmowały obawy dotyczące skuteczności proponowanej terapii, braku jej finansowania po tym jak lek zacznie działać, czy przechowywaniem lub zapomnieniem zabrania leku ze sobą podczas wyjazdu.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków zachorowań na AML z mutacją IDH1 u osób dorosłych niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej oszacowana została na 40 (30-50) osób rocznie.

Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, czy odsetkiem pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że wykorzystane do szacowania dane z głównego badania rejestracyjnego są niedojrzałe, a czas leczenia może ulec wydłużeniu, co może prowadzić do kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo iwosydenibu wśród dorosłych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją IDH1 R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III. Jako komparator w badaniu zastosowano placebo. Jakość badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Głównym ograniczeniem wpływającym na jakość materiału dowodowego stanowił dobór komparatora w badaniu rejestracyjnym. Zarówno wytyczne kliniczne, jak i informacje zawarte w EPAR wskazują m.in. wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną jako technologię alternatywną do ocenianej w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, wraz z poprawką 5 do protokołu badania zmieniono pierwszorzędowy punkt końcowy z OS na EFS, dodano OS jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy i zaktualizowano odpowiednie analizy statystyczne. Modyfikacja ta nie została poparta przez CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human use*) (EMA/H/SA/3403/3/2018/PA/II), ponieważ EFS nie jest uważany za zatwierdzony surogat OS w AML. Co więcej, wg EPAR Tibsovo, nie zaplanowano również wczesnej analizy pośredniej, mimo że pojawiły się wątpliwości co do skuteczności wybranej dawki.

Powyższe ograniczenia wpływają na wiarygodność uzyskanych w badaniu rejestracyjnym wyników.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu rejestracyjnym wykazały klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. EFS zaobserwowano po leczeniu iwosydenibem + azacytydyną z 67% zmniejszeniem ryzyka progresji/nawrotu lub zgonu w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna ($p=0,0011$). Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy pierwotnej.

Ponadto, zaobserwowano mediany OS wynoszące 24,0 miesiące (95% CI: 11,3-34,1 miesiąca) w ramieniu iwosydenib + azacytydyna i 7,9 miesiąca (95% CI: 4,1-11,3 miesiąca) w ramieniu placebo + azacytydyna. Mediana czasu obserwacji wynosiła około 15 miesięcy dla obu ramion leczenia. Chociaż OS jest niedojrzały, klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego wykazano u pacjentów w ramieniu iwosydenib + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna ($p=0,0005$). Zaktualizowana na dzień 30.06.2022 r. mediana OS wyniosła 29,3 miesiąca w ramieniu interwencji (HR = 0,42; 95% CI: 0,27-0,65).

Wskaźnik CR w FAS był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna: 47,2% (95% CI: 35,3-59,3) w porównaniu z 14,9% (95% CI: 7,7-25,0) z ilorazem szans wynoszącym 4,76 (95% CI: 2,15-10,50). Podobnie wskaźnik CR+CRh był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna niż w ramieniu placebo + azacytydyna (52,8% [95% CI: 40,7-64,7] w porównaniu do 17,6% [95% CI: 9,7-28,2]).

ORR osiągnięto u 62,5% (95% CI: 50,3-73,6) pacjentów w ramieniu iwosydenib + azacytydyna i 18,9% (95% CI: 10,7-29,7) pacjentów w ramieniu placebo + azacytydyna.

W wyniku analizy kwestionariuszy dotyczących jakości życia (EORTC QLQC30 oraz EQ-5D-5L) w ramieniu interwencji zaobserwowano klinicznie istotną poprawę, charakteryzującą się mniejszym zmęczeniem i lepszym stanem ogólnym uczestników badania.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

W badaniu rejestracyjnych AG-120-C-009 TEAE jakiegokolwiek stopnia zareportowano u 98,6% pacjentów w ramieniu interwencji oraz 100% pacjentów w ramieniu komparatora. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu ramionach badania były zdarzenia hematologiczne oraz mdłości, wymioty, biegunka, gorączka, zaparcia i zapalenie płuc. Ponadto, w przypadku leczenia iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną zaobserwowano znacznie więcej przypadków wydłużenia odstępu QT niż podczas stosowania azacytydyny w monoterapii (odpowiednio: 20,8 % i 6,8%).

W przypadku ocenianej interwencji zgłoszono więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w ramieniu porównawczym (odpowiednio 22,2% i 13,5%). SAE zgłoszone w badaniu dotyczyły najczęściej zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego oraz infekcji i infestacji. Uczestników z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do zgonu w trakcie leczenia było więcej w ramieniu komparatora (31,1%) niż w ramieniu interwencji (15,3%).

Profil zgłaszanych w bazie FDA, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany roczny koszt terapii lekiem Tibsovo na jednego pacjenta wyniósł [REDACTED]

Ponadto, oszacowano różnicę rocznych kosztów pomiędzy lekiem Tibsovo, a technologią uznaną przez Analityków za najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich tj. wenetoklaksem. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji przewyższają koszty zastosowania dostępnego aktualnie w Polsce oraz rekomendowanego przez wytyczne leczenia ok. [REDACTED]

Oszacowany na podstawie wyników badania inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,27**
- w wariancie oczekiwanym: **1,69**
- w wariancie optymistycznym: **3,62**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tibsovo.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tibsovo w analizowanym wskazaniu odnaleziono cztery oceny – angielskiego NICE, francuskiego HAS, szkockiego HIS oraz irlandzkiego NCPE. National Institute for Health and Care Excellence oraz Healthcare Improvement Scotland są w trakcie oceny technologii, jednak jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. National Centre for Pharmacoeconomics oczekuje na pełne oświadczenie HTA od Wnioskodawcy.

Haute Autorité de Santé udzieliło pozwolenia na wcześniejszy dostęp do produktu leczniczego IVOSIDENIB SERVIER. Według Rady Przejrzystości lek jest innowacyjny i zaspokaja potrzebę zdrowotną pacjentów w analizowanym wskazaniu ze względu na brak dostępnych terapii alternatywnych. Co więcej, ANSM stwierdziło, że skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej są wysoce prawdopodobne.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy nie dotyczył przeżycia całkowitego (OS);
- Zmiana pierwszorzędowego punktu końcowego z przeżycia całkowitego (OS) na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych;
- Komparator z badania rejestracyjnego nie odpowiada zalecanej przez wytyczne kliniczne i refundowanej aktualnie opcji alternatywnej w warunkach polskich;
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie rejestracyjne było prowadzone w Polsce (ośrodki badawcze znajdowały się w Gdańsku, Wrocławiu oraz Warszawie);
- Odsetek osób rasy białej wynosił: 16,7% w ramieniu interwencji i 16,2% w ramieniu komparatora. Rasa ponad połowy uczestników nie została jednak zaraportowana (odpowiednio: 61,1% i 54,1% dla interwencji i komparatora).

Niepewność założeń i konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie;
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii;
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. dobór nieodpowiedniego komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce: wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, azacytydyna, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna, melfalan oraz cytarabina.
 - Zalecana przez wytyczne kliniczne i refundowana aktualnie w Polsce opcja leczenia dla pacjentów z AML obejmuje wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną.
 - Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 5,27. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 1,81, a w przypadku przyjętego komparatora (placebo+azacytydyna) 3,50. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 1,69, co stanowi 32% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.
2. Siła interwencji (**iwosydenib + azacytydyna** / placebo+azacytydyna)
 - Skuteczność:
 - Dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu rejestracyjnym wykazały klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. przeżycia wolnego od zdarzeń.
 - Klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego wykazano u pacjentów w ramieniu interwencji.
 - Zarówno wskaźnik CR, jak i CR + CRh był wyższy w ramieniu interwencji.
 - Bezpieczeństwo:
 - W przypadku ocenianej interwencji zgłoszono więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w ramieniu porównawczym.
 - Profil zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji i komparatora był zbliżony.
 - W przypadku leczenia iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną zaobserwowano znacznie więcej przypadków wydłużenia odstępu QT niż podczas stosowania azacytydyny w monoterapii.
3. Jakość dowodów naukowych
 - Badanie III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo, w którym ogólne ryzyko błędu wg narzędzia RoB 2.0. oceniono jako niskie.
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - zmiana pierwotnego punktu końcowego z przeżycia całkowitego na przeżycie wolne od zdarzeń.
 - długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 40 (30–50).
 - Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 40 (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
 - Szacowana populacja w I. roku: 20 (20-30; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
 - Szacowana populacja w II. roku: 40 (30-60; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tibsovo 250 mg tabletki powlekane
Substancja czynna	Iwosydenib
Oceniane wskazanie	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. Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa Kod ICD-11: 2A60 – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.0 – Ostra białaczka szpikowa z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi; 2A60.1 – Ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją; 2A60.3 – Ostra białaczka szpikowa, niesklasyfikowana gdzie indziej według kryteriów innych typów; 2A60.Y – Inne określone ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.Z – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe, nieokreślone Kod ORPHA: 98277 – Ostra białaczka szpikowa z powracającą wadą genetyczną
Pozostałe zarejestrowane wskazania	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.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. 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. Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania azacytydyny znajdują się w pełnej informacji o azacytydynie. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	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.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX62
Status leku sierocego	Tak (EU/3/16/1802 z dnia 12.12.2016)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Tibsovo jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.
Data i numer dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 04/05/2023 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1728/001
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

Źródło: Opracowanie własne na podstawie AOTMiT na podstawie ChPL Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.07.2023] oraz EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

EPAR jednoznacznie wskazuje, że nie istnieją żadne ukierunkowane molekularnie terapie skojarzone zatwierdzone dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej IC.

Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu mają odmienne od iwosydenibu mechanizmy działania.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa 23, hypromelozy octanobursztynian, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan (E487), hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, triacetyna, indygokarminy lak aluminowy (E132).
- Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 lub dabigatranem.
- Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.
- Nagły zgon lub polimorficzna arytmia komorowa w wywiadzie rodzinnym.
- Odstęp QT/QTc wynoszący > 500 ms, niezależnie od metody korygowania.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z innymi informacjami zawartymi w ChPL Tibsovo oraz kryteriami wykluczenia/włączenia w badaniu rejestracyjnym, w opinii analityków Agencji przeciwwskazaniem do stosowania ocenianej technologii medycznej jest również:

- Cięża i karmienie piersią.
- Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), aktywnym wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C, których nie można kontrolować za pomocą leczenia.
- Białaczka ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje:

- Wykonanie badania genetycznego w kierunku mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132.
- Wykonanie elektrokardiogramu (EKG).
- Pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.

UWAGI ANALITYKÓW:

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Tibsovo oraz kryteriów wykluczenia/włączenia w badaniu rejestracyjnym, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo wykonanie (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- Testu ciężowego.
- Badań mających na celu wykrycie zaburzeń czynności nerek tj. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy lub badanie klirensu kreatyniny.
- Badań mających na celu wykrycie zaburzeń czynności wątroby, tj. oznaczenie wartości enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AST, aminotransferazy alaninowej - ALT i fosfatazy zasadowej - ALP) oraz bilirubiny.
- Badań diagnostycznych mających na celu wykrycie infekcji wirusowych, w tym: ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), aktywnego wirusa zapalenia wątroby typu B oraz wirusa wątroby typu C.

Zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne¹, metody diagnostyczne obejmujące badania genetyczne w kierunku wystąpienia mutacji, w tym m.in.: PCR czy FISH są objęte refundacją w ICD-10: C92.0.

¹ Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne- świadczenia wysokospecjalistyczne, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1_2022_DSOZ

2.2.1.2 Monitorowanie

- Co najmniej raz w tygodniu podczas pierwszych 3 tygodni terapii, a następnie co miesiąc, jeśli odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms, należy wykonać elektrokardiogram (EKG). W przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG, jeśli jest to klinicznie wskazane.
- Co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, raz na dwa tygodnie przez drugi miesiąc leczenia oraz podczas każdej wizyty lekarskiej w okresie trwania terapii, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonać pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Tibsovo wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną. Substancją czynną leku jest iwosydenib (kod ATC: L01XX62), który 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. Lek podaje się doustnie. Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m^2 pc., podawanej dożylnie lub podskórnym, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Tibsovo posiada statusu leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 04.05.2023 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Ostra białaczka szpikowa:

Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

Kod ICD-11: 2A60 – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.0 – Ostra białaczka szpikowa z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi; 2A60.1 – Ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją; 2A60.3 – Ostra białaczka szpikowa, niesklasyfikowana gdzie indziej według kryteriów innych typów; 2A60.Y – Inne określone ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.Z – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe, nieokreślone

Kod ORPHA: 98277 – Ostra białaczka szpikowa z powracającą wadą genetyczną

Ostre białaczki szpikowe (AML) to nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego wywodzące się z wczesnych komórek progenitorowych mielopoetyzy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność. Etiologia jest złożona. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. AML rozpoznaje się, gdy odsetek blastów (mieloblastów i ich ekwiwalentów: monoblastów, promonocytów i megakarioblastów) w badaniu cytologicznym i immunofenotypowym szpiku lub krwi obwodowej wynosi $\geq 20\%$ ².

Wyniki badań, w których analizowano prognostyczny wpływ mutacji dehydrogenazy izocytrynianowej 1 w AML wskazują, że wiąże się ona z niekorzystnym rokowaniem w nowo zdiagnozowanej i nawrotowej/opornej postaci AML³. Zgodnie z metaanalizą przeprowadzoną przez Feng et al.⁴ pacjenci z AML posiadający mutację IDH1 mieli gorsze przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami bez mutacji (HR 1,17 (95%CI: 1,02-1,36; p=0,029)). Ponadto u pacjentów z CN-AML (ang. *cytogenetically normal AML*) mutacje IDH1 wiązały się z niższym wskaźnikiem remisji całkowitej (RR 1,30 (95%CI: 1,04-1,63); p=0,021). Funkcją enzymu IDH1 jest dekarboksylacja izocytrynianu do α -ketoglutaranu (α -KG), prowadząca do produkcji NAD-P. Mutacje genu IDH1 dotyczą reszty argininy w pozycji 132 (R132), rzadziej znajdowane są w reszcie argininy w pozycji 172 (R172). Według EPAR Tibsovo częstość występowania mutacji wynosi około 6 do 10%⁵. Cechą charakterystyczną mutacji IDH1 w nowotworze jest nadprodukcja 2-hydroksylglutaranu (2-HG), metabolitu, który upośledza różnicowanie hematopoetycznych komórek macierzystych w dojrzałe komórki krwi, przyczyniając się do onkogenezy⁶.

Ostre białaczki (ang. *acute leukemia*, AL) stanowią 40% wszystkich zachorowań na białaczki u osób dorosłych. Zgodnie z raportem z rejestru zachorowań na ostre białaczki szpikowe, nie ma danych dotyczących epidemiologii AL u osób dorosłych w Polsce⁷. Ostra białaczka szpikowa u dorosłych stanowi około 80% AL⁸. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku liczba zachorowań na białaczkę szpikową dla obu płci wynosiła 1096 (w tym

² <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.2>. [data dostępu: 05.07.2023]

³ EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

⁴ J.-H. Feng et al., Prognostic significance of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia: a meta-analysis, *Am J Blood Res.* 2012, 2(4), 254-264

⁵ EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

⁶ EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

⁷ I. Seferyńska, K. Warzocha, Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), *Hematologia*, 2014, tom 5, nr 2, 162-172

⁸ Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018*, s. 1746

519 kobiet oraz 577 mężczyzn), a liczba zgonów 1252 (w tym 586 kobiet oraz 666 mężczyzn)⁹. Dane raportowane przez KRN są jednak niepełne i przede wszystkim, stosując klasyfikację nowotworów według ICD-10, nie uwzględniają podziału białaczek na ostre i przewlekłe.

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej¹⁰. National Cancer Institute wskazuje, że 5-letni wskaźnik przeżycia dla osób z AML wynosi 31,7%¹¹.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.07.2023 r., a zaktualizowano w dniu 04.01.2023. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Wytyczne ASCO dotyczą postępowania diagnostycznego. Z tego względu nie zostały ujęte w zestawieniu rekomendacji (Tabela 34). Poniższy przegląd wytycznych klinicznych dotyczy postępowania w przypadku pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną.

Podsumowanie

Zarówno wytyczne PTOK, jak i ESMO nie wyróżniają w rekomendacjach pacjentów z ostrą białaczką szpikową IDH1-pozytywnych. Odnalezione dokumenty dotyczą więc pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML i/lub niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej.

Wytyczne PTOK wskazują, że terapia obejmuje obecnie leczenie przy użyciu HMA, w tym azacytydyny i decytabiny. Ponadto, u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii lub nie wyrażają na nią zgody stosuje się 6-merkaptopurynę oraz hydroksykarbamid. Również dokumenty ESMO rekomendują azacytydynę oraz decytabinę jako leki pierwszego rzutu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML. Wskazują także, że zatwierdzenie i zalecenie stosowania innych terapii tj. wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, decytabiną lub niską dawką cytarabiny (LDAC) oraz glasdegib w skojarzeniu z LDAC (zatwierdzonych m.in. w Stanach Zjednoczonych) jest w toku w większości krajów Europejskich i będzie możliwe po zakończeniu trwających badań RCT.

Jedynie wytyczne NCCN wyróżniają terapie molekularne dla pacjentów z mutacją IDH1, którzy nie klasyfikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. W przypadku pacjentów z AML z mutacją IDH1 preferowane opcje leczenia obejmują: **iwosydenib** (albo iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną) lub terapię opartą na wenetoklaksie w połączeniu z HMA (azacytydyna lub decytabina). Inne zalecane opcje wskazują na wenetoklaks w połączeniu z LDAC lub terapię o niskiej intensywności z HMA (azacytydyna lub decytabina).

Wnioski

Wytyczne NCCN jako preferowane opcje dla analizowanej populacji wskazują oceniany w niniejszym raporcie iwosydenib (kategoria 2A) albo iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną (kategoria 1). Ponadto, zarówno wytyczne NCCN, jak i ESMO u pacjentów z nowo rozpoznaną AML niekwalifikujących się do IC zalecają terapię wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (NCCN kategoria 1, ESMO: III, A) lub decytabiną (NCCN kategoria 2A, ESMO: III, A).

⁹ <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [data dostępu: 05.07.2023]

¹⁰ Wytyczne PTOK, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf [data dostępu: 06.07.2023]

¹¹ <https://seer.cancer.gov/staffacts/html/amyl.html> [data dostępu: 06.07.2023]

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Tibsovo, ani substancja czynna iwosydenib nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Odnalezione w wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące leczenia noworozpoznanej ostrej białaczki szpikowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2). Ze względu na fakt, że mutacje w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianową (IDH1 i IDH2) często współwystępują z mutacjami FMS-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (ang. *FMS-like tyrosine kinase 3*, FLT3)¹² oraz genu kodującego nukleofosminę (ang. *nucleophosmin 1*, NPM1)¹³ uwzględniono również rekomendacje Agencji dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej FLT3+ i/lub NPM1+ u osób dorosłych.


Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazań: leczenie ostrej białaczki szpikowej (ICD10: C92.0)

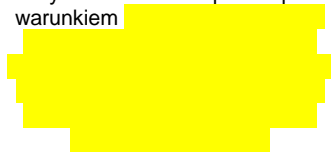
Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum)				
085/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku	ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> Rak piersi z przerzutami; Chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin); Ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
085/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.	ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka nieлимfocytowa, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego na proponowanych warunkach.
Vidaza (azacytydyna)				
102/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/SRP/U_43_474_stanowisko_121_VIDAZA_art_35_chemioterapia.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fioł. a 100mg, EAN 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, w grupie chorych powyżej 65. r.ż. z dużym ryzykiem cytogenetycznym, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku stosowanego w ramach

¹² M. Shoukier et al., Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia With Concurrent FLT3-ITD and IDH Mutations, *Cancer* 2021, 127(3), 381-390 doi: 10.1002/cncr.33293.

¹³ A. El-Lateef et al., Prognostic relevance of combined IDH1 and NPM1 mutations in the intermediate cytogenetic de novo acute myeloid leukemia, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2021, 67(3):92-98 doi: 10.14715/cmb/2021.67.3.12.

				chemioterapii i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.
102/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2017 z dnia 7 listopada 2017 r.	Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/REK/RP_68_2017_Vidaza_MKP.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. A 100mg, EAN 5909990682706 we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.
Rydapt (midostauryna)				
204/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku	Ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/ORP/U_3_2_180115_opinia_9_RYDAPT_midostauryna_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostauryna), we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0), wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.
204/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r.	Ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/REK/Rdtl_1_2018_Rydapt.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
10/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku	Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/SRP/U_13_107_190401_s_23_RYDAPT_midostauryna_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995, • Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527, w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”.
10/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 21/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r.	Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/REK/RP_21_2019_Rydapt.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”
Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina)				
51/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/05	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina), proszek

			1/SRP/U 27 203 200706 s 38 Vyxeos liposomowy w ref_zacz.pdf	do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN 00368727109827, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w leczeniu noworozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukemia</i> , t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes</i> , AML-MRC) u osób dorosłych, w ramach chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zbliżającego koszt do terapii alternatywnych.
51/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r.	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/05/1/REK/RP_38_2020_Vyxeos.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: chemioterapia, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zbliżającego koszt ocenianej technologii lekowej do kosztu terapii alternatywnych.
Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny)				
25/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku	leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)"	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/02/5/SRP/u_28_2_13_200713_s_42_mylotarg_gemtuzumabum_ozogamicinum_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576, w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
25/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku	leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)"	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/02/5/REK/RP_42_2020_Mylotarg.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego "Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0 w populacji w wieku ≥15 lat z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 <i>de novo</i> . Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0) w populacji 

Venclyxto (wenetoklaks)				
161/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku	Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/SRP/U_5_28_31012022_s_11_Venclyxto_wenetoklaxu_m_w_ref_reasumpcja_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powł., EAN 08054083013688, Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powł., EAN 08054083013718, Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powł., EAN 08054083013695, Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powł., EAN 08054083013701, Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powł., EAN 08054083013916, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
161/2021	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2022 z dnia 4 lutego 2022 r.	Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/REK/Venclyxto.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu medycznego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie pod warunkiem 
Daurismo (glasdegibum)				
Wykaz TLI	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku	leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: <p>6. Daurismo (glasdegibum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 10.08.2023].

Podsumowanie

Przedmiotem oceny AOTMiT było 8 substancji czynnych: mitoksantron, azacytydyna, midostauryna, daunorubicyna/cytarabina, gemtuzumab ozogamycyny, wenetoklaks oraz glasdegib. W przypadku leku Mitoxantron-Ebewe oraz Evoltra zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie ich refundacją w ocenianym wskazaniu. Glasdegib oceniany w ramach wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności również został opiniowany negatywnie przez Radę Przejrzystości. Oceny odnalezionych leków dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. m.in. pacjentów z ostrą białaczką szpikową FLT3+ lub FLT3+ NPM1+.

Żadna z ocen Agencji nie dotyczyła dorosłych pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukującej. Ponadto, zarówno produkt leczniczy Tibsovo, jak i substancja czynna iwosydenib nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - środki hipometylujące (ang. *hypomethylating agents*, HMAs), np. azacytydyna i decytabina;
 - wenetoklaks w skojarzeniu z HMA;
 - glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (ang. *low-dose cytarabine*, LDAC);
 - cytarabina;
 - najlepsza opieka podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) z 6-merkaptopuryną lub melfalanem w niskich dawkach lub hydroksykarbamidem;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - środki hipometylujące tj. azacytydyna i decytabina;
 - wenetoklaks w skojarzeniu z HMA (azacytydyna i decytabina);
 - glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (ang. *low-dose cytarabine*, LDAC);
 - wenetoklaks w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach;
 - cytarabina;
 - najlepsza opieka podtrzymująca z 6-merkaptopuryną lub hydroksykarbamidem;
 - iwosydenib;
 - iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne oraz badanie wspomagające. W badaniu rejestracyjnym AGILE ramię kontrolne stanowiło placebo + azacytydyna.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023¹⁴ we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: B.114. „LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10:C92.0):
 - wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3);
- w ramach chemioterapii: cytarabina, azacytydyna, hydroksykarbamid, merkaptopuryna, melfalan.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zarówno wytyczne kliniczne, jak i EPAR w głównej mierze skupiają się na populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej i/lub pacjentach z nowo rozpoznaną AML. EPAR jednoznacznie wskazuje, że nie istnieją żadne ukierunkowane molekularnie terapie skojarzone zatwierdzone dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej IC.

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 04.01.2024]

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 07.07.2023. Jako słowo kluczowe wykorzystano „acute myelogenous leukemia”. Dodatkowo, wyniki wyszukiwania zawężono do leków stosowanych w pierwszej linii leczenia, których celem terapeutycznym jest IDH. Odnaleziono 6 produktów leczniczych. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa zawarte w bazie Biomedtracker zostały przedstawione w tabeli poniżej. Z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszono.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (pierwsza linia leczenia)

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Data zatwierdzenia	Droga podania
Tibsovo	iwosydenib	Les Laboratoires Servier	Dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH)	mała cząsteczka	zatwierdzony	100%	100%	07.2018	doustna (p.o)
Idhifa	enasidenib	Bristol Myers Squibb Company	Dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH)	mała cząsteczka	zatwierdzony	100%	100%	08.2017	doustna (p.o)
Rezlidhia	olutasidenib	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	Dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH)	mała cząsteczka	zatwierdzony	100%	100%	12.2022	doustna (p.o)
Ivosidenib Companion Diagnostic (CDx)	bd	Thermo Fisher Scientific	Dehydrogenaza izocytrynianowa (IDH)	bd	rozwoju	bd	bd	N/A	bd

bd – brak danych

N/A – not applicable (nie dotyczy)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 07.07.2023].

Podsumowanie:

W bazie Biomedtracker odnaleziono 6 leków, z czego nad trzema badania zostały już zakończone, a leki są dostępne na rynku. Enasidenib jest inhibitorem IDH2, natomiast olutasidenib dehydrogenazy izocytrynianowej 1. Rezlidhia (olutasidenib) została zatwierdzona przez FDA we wskazaniu: nawrotowa lub oporna AML z mutacją IDH1. Natomiast w przypadku leku Idhifa (enasidenib) EMA odrzuciła wniosek rejestracyjny. Ponadto, nad dwoma technologiami badania zostały zawieszono. Jeden z leków jest w fazie rozwoju a dostępne informacje opisujące go są ograniczone.

3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 2 stowarzyszeń pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od organizacji pacjenckiej „Fundacja Na Rzecz Pomocy Chorym Na Białaczkę”, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Według Prezesa Zarządu ostra białaczka szpikowa to ciężka choroba, która znacząco zmienia życie pacjentów zarówno przez objawy związane z samą chorobą, jak i te związane z leczeniem. Zaznaczono, że pacjenci leczeni intensywnie są przez okres leczenia wyłączeni z codziennego życia. Wśród obaw związanych z długoterminowym stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych wskazano brak uzyskania remisji w przypadku, gdy pacjent posiada mutację genu IDH1.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem ocenianej technologii wymieniono m.in. szybsze (lub w ogóle) osiągnięcie całkowitej remisji, zmniejszenie bólu i ilości objawów niepożądanych oraz poprawę jakości życia na etapie leczenia. W opinii wskazano także zagrożenia pacjentów związane z zastosowaniem ocenianej technologii, które obejmowały obawy dotyczące skuteczności proponowanej terapii, braku jej finansowania po tym jak lek zacznie działać, czy przechowywaniem lub zapomnieniem zabrania leku ze sobą podczas wyjazdu.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

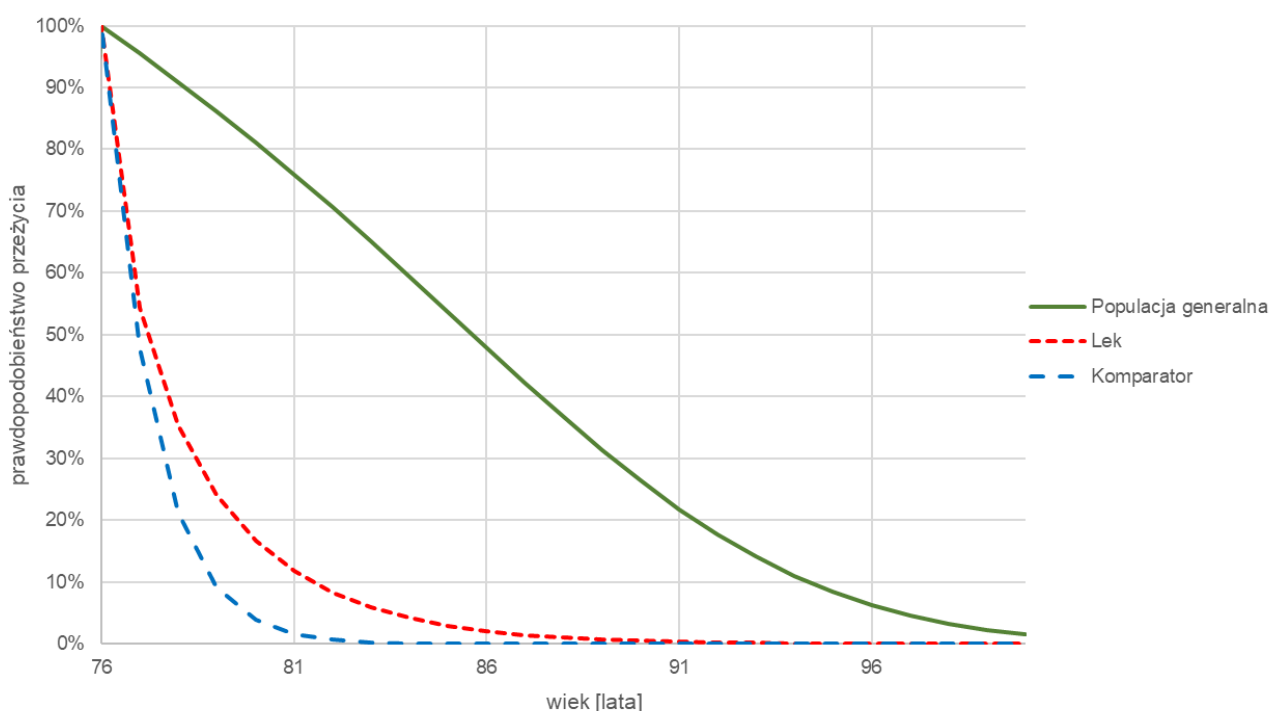
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 5,27. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 1,81, a w przypadku przyjętego komparatora (placebo+azacytydyna) 3,50. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 1,69, co stanowi 32% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	5,27	3,46	1,77
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	1,81	3,50
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	1,69	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	32%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji oraz komparatora

Źródło: opracowanie własne.

3.8 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostre białaczki szpikowe (AML) to nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego wywodzące się z wczesnych komórek progenitorowych mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność.

Wyniki badań, w których analizowano prognostyczny wpływ mutacji dehydrogenazy izocytrynianowej 1 w AML wskazują, że wiąże się ona z niekorzystnym rokowaniem w nowo zdiagnozowanej i nawrotowej/opornej postaci AML. Cechą charakterystyczną mutacji IDH1 w nowotworze jest nadprodukcja 2-hydroksyglutaranu (2-HG),

metabolitu, który upośledza różnicowanie hematopoetycznych komórek macierzystych w dojrzałe komórki krwi, przyczyniając się do onkogenezy.

Iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną został uwzględniony jedynie w wytycznych NCCN z 2023 r., które wyróżniły populację pacjentów z AML z mutacją IDH-1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej IC. Pozostałe dokumenty przedstawione w przeglądzie zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Tibsovo na terenie Unii Europejskiej i odnoszą się do pacjentów z nowo rozpoznaną AML i/lub pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej. Jako opcje preferowane wyróżniają azacytydynę i decytabinę lub wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, decytabiną lub niską dawką cytarabiny (LDAC) oraz glasdegib w skojarzeniu z LDAC. Ponadto, jako BSC dokumenty rekomendują stosowanie 6-merkaptopuryny oraz hydroksykarbamidu.

Żadna z odnalezionych ocen Agencji nie dotyczyła dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją IDH1, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukującej. Ponadto, zarówno produkt leczniczy Tibsovo, jak i substancja czynna iwosydenib nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10:C92.0)”, refundowana jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Ponadto, w ramach chemioterapii dostępne są: cytarabina, azacytydyna, hydroksykarbamid, merkaptopuryna, melfalan.

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 2 stowarzyszeń pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od organizacji pacjenckiej „Fundacja Na Rzecz Pomocy Chorym Na Białaczkę”. Według Prezesa Zarządu ostro białaczka szpikowa to ciężka choroba, która znacząco zmienia życie pacjentów zarówno przez objawy związane z samą chorobą, jak i te związane z leczeniem. Zaznaczono, że pacjenci leczeni intensywnie są przez okres leczenia wyłączeni z codziennego życia. Wśród obaw związanych z długoterminowym stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych wskazano brak uzyskania remisji w przypadku, gdy pacjent posiada mutacje genu IDH1. Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem ocenianej technologii wymieniono m.in. szybsze (lub w ogóle) osiągnięcie całkowitej remisji, zmniejszenie bólu i ilości objawów niepożądanych oraz poprawę jakości życia na etapie leczenia. W opinii wskazano także zagrożenia pacjentów związane z zastosowaniem ocenianej technologii, które obejmowały obawy dotyczące skuteczności proponowanej terapii, braku jej finansowania po tym jak lek zacznie działać, czy przechowywaniem lub zapomnieniem zabrania leku ze sobą podczas wyjazdu.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na białaczkę z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na białaczkę (ICD-10: C91, C92, C93, C94, C95) w latach 2015 – 2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły osób w wieku 20 – 85+ lat.

Tabela 5. Liczba zachorowań na białaczkę (ICD-10: C91, C92, C93, C94, C95) – dane KRN

Płeć	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kobiety	1425	1356	1553	1518	1502	1188
Mężczyźni	1814	1671	1785	1852	1920	1454
Łącznie	3239	3027	3338	3370	3422	2642

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl> [dostęp 29.11.2023].

Tabela 6. Prognozowana zapadalność na białaczkę – dane Globocan na lata 2020 – 2040

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	2 034	2 189	2 347	2 498	2 601
Mężczyźni	2 191	2 386	2 580	2 765	2 926
Łącznie	4 225	4 575	4 927	5 264	5 527

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 24.11.2023].

Według rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) ostre białaczki (ang. *acute leukemia*, AL) stanowią 40% wszystkich zachorowań na białaczki u osób dorosłych¹⁵, z czego 80% stanowi AML¹⁶. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR częstość występowania mutacji IDH1 wynosi około 6 do 10%¹⁷ (średnio 8%).

Na przestrzeni lat 2014-2021, na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta, zidentyfikowano, że ze wszystkich pacjentów z ostrą białaczką szpikową 41,64% stanowią pacjenci UNFIT tj. dorośli, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii (pacjenci UNFIT to pacjenci po 74 roku życia niezależnie od stosowanego schematu leczenia oraz inni, u których zastosowano inne niż intensywne leczenie chemioterapią).¹⁸

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR średnia czasu trwania leczenia w ramieniu interwencji w głównym badaniu rejestracyjnym wynosiła 11,07 miesiąca, dlatego przyjęto, że nie dochodzi do kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R²) osiągnął wartość ok. 1, a wartości liczbowe były najbardziej prawdopodobne. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych

¹⁵ I. Seferyńska, K. Warzocha, Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Hematologia, 2014, tom 5, nr 2, 162-172

¹⁶ Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1746

¹⁷ EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

¹⁸ 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/zlecenia_mz/2021/161/AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclyxto_BIP_REOPTR.pdf

zachorowań na ostrą białaczkę szpikową z mutacją IDH1 u dorosłych niekwalifikujących się do IC. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Liczba nowych przypadków zachorowań na ostrą białaczkę na lata 2022-2025

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	1 178	1 158	1 138	1 118
Globocan	1 744	1 772	1 800	1 829

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 8. Liczba nowych przypadków zachorowań na AML z mutacją IDH1 u dorosłych niekwalifikujących się do IC

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	32	31	31	30
Globocan	47	48	48	49

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Za dolną granicę przedziału przyjęto najniższą liczebność populacji oszacowaną na podstawie bazy KRN, a górną najwyższą liczebność oszacowaną na podstawie bazy Globocan. Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej, czy odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

Liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025 szacuje się na 40 pacjentów (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 40 (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 40 (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 40 (30-50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 20 (20-30; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 40 (30-60; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków zachorowań na AML z mutacją IDH1 u osób dorosłych niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej oszacowana została na 40 (30-50) osób rocznie.

Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, czy odsetkiem pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że wykorzystane do szacowania dane z głównego badania rejestracyjnego są niedojrzałe, a czas leczenia może ulec wydłużeniu, co może prowadzić do kumulacji pacjentów w kolejnych latach.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji iwosydenib przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie

Spośród 8 wyników wyszukiwania 3 badania nie dotyczyły leczenia iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, nie zostały więc umieszczone w tabeli. Badanie NCT03173248 jest głównym badaniem rejestracyjnym dla leku Tibsovo i zostało szerzej opisane w niniejszym raporcie. Ponadto, zidentyfikowano badanie wspomagające (NCT02677922). Jedynie główne badanie rejestracyjne było przeprowadzone m.in. w ośrodkach badawczych w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Tibsovo (iwosydenib) we wskazaniu: w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12.07.2023, a zaktualizowano w dniu 04.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do analizy w ramach przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych i wtórnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne AG120-C-009 (AGILE) fazy III oraz badanie wspomagające AG-221-AML-005 fazy Ib/II.

W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 artykuły, (odstąpiono natomiast od ich opisu, ponieważ jeden odnosił się do głównego badania rejestracyjnego leku Tibsovo¹⁹, a drugi do badania wspomagającego²⁰). W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę zidentyfikowanego badania *pivotal*.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>AGILE AG120-C-009 (NCT03173248) <i>Montesinos 2022</i></p> <p>Typ badania: interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Agius Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> fazy III, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo. <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: Data rozpoczęcia badania: 26.06.2017 Data zakończenia badania: 30.06.2024 Mediana czasu obserwacji: 12,4 miesiąca</p>	<p>Dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną</p> <p>Liczba pacjentów: 146 Interwencja: 72 Komparator: 74</p> <p>Płeć: Interwencja: Kobiety: 41,7% Mężczyźni: 58,3% Komparator: Kobiety: 48,6% Mężczyźni: 51,4%</p> <p>Mediana wieku: Interwencja: 76,0 Komparator: 75,5</p> <p>Rasa: Interwencja: Azjatycka: 20,8% Biała: 16,7%</p>	<p>Interwencja: Azacytydyna w dawce 75 mg/m²/dobę S.C. lub IV przez pierwszy tydzień (7 dni) (lub w schemacie 5-2-2) każdego 4-tygodniowego (28-dniowego) cyklu w skojarzeniu z 500 mg iwosydenibu PO QD każdego dnia 4-tygodniowego cyklu.</p> <p>Komparator: Azacytydyna w dawce 75 mg/m²/dobę S.C. lub IV przez pierwszy tydzień (7 dni) (lub w schemacie 5-2-2) każdego 4-tygodniowego (28-dniowego) cyklu w skojarzeniu z placebo PO QD każdego dnia 4-tygodniowego cyklu.</p> <p>Ten sam schemat miał być stosowany u każdego uczestnika przez cały czas trwania leczenia, o ile było to możliwe. Pacjentów poinstruowano, aby przyjmowali dawkę iwosydenibu QD w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Pacjenci mieli kontynuować terapię iwosydenibem lub placebo + azacytydyną do zgonu, nawrotu choroby, progresji choroby, wystąpienia nawrotu choroby,</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia (ang. <i>treatment failure</i>, TF), nawrotu remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. TF zdefiniowano jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (ang. <i>complete remission</i>, CR) do 24. tygodnia. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik całkowitej remisji (ang. <i>complete remission rate</i>, CR rate) definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR; CR zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> blastów w szpiku <5% i brak pałeczek Auera brak choroby pozaszpikowej ANC (ang. <i>absolute neutrophil count</i>) ≥ 1,0 × 10⁹/l (1000/μl) Liczba płytek krwi ≥ 100 × 10⁹/l (100 000/μl) Niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (ang. <i>red blood cell transfusion</i>, RBC transfusion) przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; wskaźnik CR + CRh zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję lub całkowitą remisję z częściową odbudową hematologiczną (ang. <i>complete remission with partial hematologic recovery</i>, CRh). CRh zdefiniowano jako CR z częściowym powrotem do normy parametrów morfologii krwi (ang.

¹⁹ P. Montesinos et al., Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia, The New England Journal of Medicine 2022, 386, 16, 1519-1531

²⁰ C.D. NiDardo et al., Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia, Journal of Clinical Oncology 2020, 39, 1, 57-67

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>Czarna lub Afroamerykańska: 0 Inna: 1,4%</p> <p>Nie zareportowana: 61,1%</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Azjatycka: 25,7%</p> <p>Biała: 16,2%</p> <p>Czarna lub Afroamerykańska: 2,7%</p> <p>Inna: 1,4%</p> <p>Nie zareportowana: 54,1%</p> <p>data odcięcia: 18.03.2021</p>	<p>progresji choroby, rozwoju niedopuszczalnej toksyczności (zdarzenie niepożądane), potwierdzonej ciąży, wycofania się uczestnika, naruszenia protokołu lub zakończenia badania.</p> <p>W dniach, w których podawano zarówno iwosydenib lub placebo, jak i azacytydynę, iwosydenib lub placebo miały być podawane przed azacytydyną.</p>	<p><i>recovery of peripheral blood counts</i>) (<5% blastów w szpiku, płytki krwi > 50 000/ μl i ANC > 500/μl).</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólny odsetek odpowiedzi, ORR (ang. <i>objective response rate</i>) zdefiniowany jako wskaźnik CR, CRi (ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>) (w tym CRp (ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i>)), częściowej remisji (ang. <i>partial remission</i>, PR) i morfologicznego stanu wolnego od białaczki (ang. <i>morphologic leukemia-free state</i>, MLFS). Najlepszą odpowiedź obliczano w następującej kolejności: <ol style="list-style-type: none"> CR CRi (w tym CRp) PR MLFS Wskaźnik CR + CRi zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRi (w tym CRp) <p>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe koncentrowały się na ocenie HRQoL i ocenie odpowiedzi na leczenie poprzez ocenę biopsji szpiku kostnego i/lub aspiratów, wraz z pełną morfologią krwi i badaniem filmów krwi obwodowej.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] i ChPL Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tibsovo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p>Wiek \geq 18 lat i spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów określających niekwalifikowalność do chemioterapii indukcyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> \geq75 lat ECOG PS = 2 Ciężkie zaburzenia kardiologiczne (np. niewydolność serca wymagającą leczenia, LVEF \leq 50% lub przewlekła dławica piersiowa) Ciężkie zaburzenia płucne (np. pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla \leq 65% lub wymuszona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy \leq 65%) Klirens kreatyniny < 45 ml/min. Bilirubina > 1,5-krotności górnej granicy normy (x ULN) Wszelkie inne choroby współistniejące, które badacz uznał za niekompatybilne z intensywną IC 	<p>4.1. Wskazania do stosowania</p> <p>Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> Wcześniej nieleczona AML, zdefiniowana zgodnie z kryteriami WHO. Pacjenci z samą chorobą pozaszpikową (tj. bez wykrywalnej ze szpiku kostnego i z krwi obwodowej AML) nie kwalifikowali się do badania 	
<p>Mutacja IDH1 skutkującą podstawieniem R132C, R132G, R132H, R132L lub R132S, potwierdzona testami przeprowadzonymi przez laboratorium centralne (przy użyciu badania PCR) z wykorzystaniem aspiratu szpiku kostnego (lub próbki krwi obwodowej, jeśli aspirat szpiku kostnego nie był dostępny)</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podania Przed podaniem produktu Tibsovo u pacjentów należy potwierdzić mutację IDH1 R132 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.</p>
<p>Dozwolone było wykonanie lokalnych testów w celu zakwalifikowania i randomizacji, jednak wyniki musiały wskazywać na mutację IDH1 skutkującą substytucją R132C, R132G, R132H, R132L lub R132S</p>	
<p>Wynik w skali ECOG PS od 0 do 2</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Prawidłowa czynność wątroby potwierdzona przez:</p> <p>a. Bilirubinę całkowitą w surowicy $\leq 2 \times$ górna granica normy (ULN), chyba, że była ona spowodowana chorobą Gilberta lub białaczką, gdzie powinna wynosić $<3 \times$ ULN</p> <p>b. Aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT) i fosfataza alkaliczna (ALP) $\leq 3 \times$ ULN, chyba, że uznano, że wynik spowodowany jest białaczką</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podania <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ustalono zalecanej dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B oraz C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ostrożnie stosować produkt Tibsovo, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.</p>
<p>Prawidłowa czynność nerek potwierdzona stężeniem kreatyniny w surowicy $\leq 2,0 \times$ UNL lub klirens kreatyniny > 30 ml/min. Na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej Cockcrofta-Gaulta</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podania <i>Zaburzenia czynności nerek</i> U pacjentów z łagodnymi (wartość eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² pc.) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² pc.), nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ustalono zalecanej dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.). Produkt Tibsovo należy ostrożnie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.</p>
<p>Zgoda na seryjne pobieranie próbek krwi i szpiku kostnego</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Ujemny wynik testu ciążyowego przed rozpoczęciem terapii. Kobiety w wieku rozrodczym oraz płodni mężczyźni, z partnerkami w wieku rozrodczym byli zobowiązani do stosowania 2 skutecznych form atykoncepcji (w tym co najmniej jednej barierowej) zgodnie z protokołem badania, od momentu wyrażenia świadomej zgody, przez cały czas trwania badania i 90 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku</p>	<p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążyowy i podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę. Podczas leczenia produktem Tibsovo i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Iwosydenib może zmniejszać ogólnoustrojowe stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych i z tego względu zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży.</p>
<p>Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia</p>	
<p>Kandydaci do intensywnej IC z powodu AML</p>	<p>4.1. Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie na AML z wyjątkiem leczenia nieonkologicznego w celu stabilizacji choroby takiego jak hydroksymocznik lub lekafereza	Brak odniesienia w ChPL
Otrzymanie środka hipometylującego z powodu MDS (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)	Brak odniesienia w ChPL
Wcześniejsze leczenie w związku z zaburzeniami hematologicznymi, w tym badanymi lekami, chyba że od czasu podania ostatniej dawki do czasu randomizacji upłynęło co najmniej 5-krotności okresów półtrwania badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL
Wcześniejsze leczenie inhibitorem IDH1.	4.1. 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.
Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik iwosydenibu, dopasowanego placebo lub azacytydyny.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Ciąża lub karmienie piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania iwosydenibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Tibsovo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Należy poinformować pacjentki o możliwym ryzyku dla płodu, jeśli produkt jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka (lub partnerka leczonego mężczyzny) zajdzie w ciążę podczas leczenia lub w okresie 1 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki. <u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy iwosydenib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny przenikania iwosydenibu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Tibsovo oraz przez co najmniej 1 miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.
Przyjmowanie znanych silnych induktorów cytochromu P450 (CYP)3A4 lub leków opartych na wrażliwych substratach CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym, chyba że można je było zmienić na inne leki w ciągu ≥ 5 okresów półtrwania przed podaniem dawki.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Wydłużenie odstępu QTc</u> Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstępow QTc lub umiarkowanych albo silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, należy ich unikać, gdy tylko jest to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Pacjentów należy leczyć ostrożnie i dokładnie monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli stosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe. Jeśli zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 nie można uniknąć, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę.
Aktywna, niekontrolowana, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna lub wirusowa, która pomimo stosowania odpowiednich antybiotyków, terapii przeciwwirusowe i/lub innego leczenia nie wykazywała poprawy.	Brak odniesienia w ChPL
Wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego innego niż MDS lub zaburzenie mieloproliferacyjne, chyba że uczestnik był wolny od choroby przez ≥ 1 przez rozpoczęciem	Brak odniesienia w ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>badanego leczenia. Jednakże, uczestnicy z następującą historią medyczną/współistniejącymi schorzeniami lub podobnym łagodnym nowotworem mogli wziąć udział w badaniu:</p> <p>a. Rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry</p> <p>b. Rak szyjki macicy <i>in situ</i></p> <p>c. Rak piersi <i>in situ</i></p> <p>d. Przypadkowe histologiczne stwierdzenie raka prostaty</p>	
<p>Istotna, aktywna choroba serca w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badanego leczenia, w tym zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg New York Heart Association, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa i/lub udar mózgu.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QTc</u></p> <p>Podczas leczenia iwosydenibem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami elektrolitowymi należy dokładnie obserwować, okresowo monitorując zapisy EKG i stężenia elektrolitów.</p>
<p>Odstęp QT skorygowany częstością akcji serca przy użyciu metody Fridericia (QTcF) ≥ 470 msec lub jakikolwiek inny czynnik zwiększający ryzyko wydłużenia odstępu QT lub zdarzeń arytmicznych. Osoby z wydłużonym odstępem QTcF w przebiegu bloku odnogi pęczka Hisa mogły wziąć udział w badaniu.</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podania</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać elektrokardiogram (EKG). Przed rozpoczęciem leczenia odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) powinien być krótszy niż 450 ms, a w przypadku nieprawidłowego odstępu QT, praktykujący lekarze powinni dokonać ponownej dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dotyczącego rozpoczęcia leczenia iwosydenibem. W przypadku wydłużonego odstępu QTc wynoszącego od 480 ms do 500 ms, leczenie iwosydenibem powinno być rozpoczynane jedynie w wyjątkowych sytuacjach i powinno podlegać ścisłemu monitorowaniu.</p>
<p>Znana infekcja wywołana ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub aktywnym wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C, których nie można kontrolować za pomocą leczenia.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze > 180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 100 mmHg).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Objawy kliniczne sugerujące aktywną białaczkę ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub znaną białaczkę OUN. Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego podczas badan przesiewowych wymagana była jedynie w przypadku podejrzenia klinicznego zajęcia OUN.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Bezpośrednie, zagrażające życiu, ciężkie powikłania białaczki, takie jak: niekontrolowane krwawienie, zapalenie płuc z niedotlenieniem lub sepsą i/lub zespół rozsianego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Wystąpienie jakiegokolwiek innego stanu medycznego lub psychologicznego uznanego przez badacza za stan mogący zakłócać zdolność uczestnika do wyrażania świadomej zgody lub udziału w badaniu.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
<p>Przyjmowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, chyba że można je było zmienić na inne leki w ciągu ≥ 5 okresów półtrwania przed podaniem dawki lub jeśli leki te można było odpowiednio monitorować podczas badania.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Wydłużenie odstępu QTc</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc lub umiarkowanych albo silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, należy ich unikać, gdy tylko jest to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Pacjentów należy leczyć ostrożnie i dokładnie monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli stosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe.</p>
<p>Znana historia medyczna postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] i ChPL Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne wątpliwości
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

Podsumowanie

Zidentyfikowano pewne wątpliwości przy ocenie ryzyka błędu przy selekcji raportowanego wyniku wynikające ze zmiany w badaniu rejestracyjnym pierwszorzędowego punktu końcowego z OS na EFS. Ogólne ryzyko błędu oceniono na niskie.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym AGILE ramię kontrolne stanowiło placebo + azacytydyna.

Azacytydyna jest refundowana w Polsce w ramach chemioterapii.

Wytyczne kliniczne jako alternatywną opcję leczenia u pacjentów z noworozpoznaną AML i/lub niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej wyróżniają azacytydynę i decytabinę lub wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, decytabiną lub niską dawką cytarabiny (LDAC) oraz glasdegib w skojarzeniu z LDAC. Ponadto, jako BSC dokumenty rekomendują stosowanie 6-merkaptopuryny oraz hydroksykarbamid.

UWAGI ANALITYKÓW:

W ocenie Analityków komparator w badaniu klinicznym nie stanowił zalecanego przez wytyczne i refundowanego aktualnie w Polsce leczenia dla pacjentów w analizowanym wskazaniu.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Jakość życia

- jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-related quality of life*, HRQoL) - badana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i EQ-5D-5L.

Wyleczenie

- wskaźnik całkowitej remisji definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (ang. *complete remission*, CR); CR zdefiniowano jako:
 - blastów w szpiku <5% i brak pałeczek Auera;
 - brak choroby pozaszpikowej;
 - ANC (ang. *absolute neutrophil count*) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000/ μ l);
 - liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ (100 000/ μ l);
 - niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (ang. *red blood cell transfusion*, RBC transfusion).

- wskaźnik CR + CRh zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję lub całkowitą remisję z częściową odbudową hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*, CRh). CRh zdefiniowano jako CR z częściowym powrotem do normy parametrów morfologii krwi (ang. *recovery of peripheral blood counts*) (<5% blastów w szpiku, płytki krwi > 50 000/μl i ANC > 500/μl).
- wskaźnik CR + CRi zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRi (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) (w tym CRp (ang. *complete remission with incomplete platelet recovery*)).
- ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany jako wskaźnik CR, CRi (w tym CRp), częściowej remisji (ang. *partial remission*, PR) i morfologicznego stanu wolnego od białaczki (ang. *morphologic leukemia-free state*, MLFS). Najlepszą odpowiedź obliczano w następującej kolejności:
 1. CR
 2. CRi (w tym CRp)
 3. PR
 4. MLFS.

Inne:

- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia (ang. *treatment failure*, TF), nawrotu po remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. TF zdefiniowano jako nieosiągnięcie całkowitej remisji do 24. tygodnia (pierwszorzędowy punkt końcowy).
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) wśród uczestników, którzy osiągnęli CR, CRi (w tym CRp), PR i/lub MLFS; DOCR wśród uczestników, którzy osiągnęli CR; oraz DOCRh wśród uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRh.
- czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) wśród uczestników, którzy osiągnęli CR, CRi (w tym CRp), PR i/lub MLFS; TTCR wśród uczestników, którzy osiągnęli CR, oraz TTCRh wśród uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRh.
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse event of special interest*, AESI), ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) i AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tibsovo.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Pierwszorzędowy punkt końcowy nie dotyczył przeżycia całkowitego (OS).
- Zmiana pierwotnego pierwszorzędowego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Komparator nie odpowiada aktualnej najlepszej opcji alternatywnej w warunkach polskich.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Duża liczba pacjentów została oceniona.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo iwosydenibu wśród dorosłych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją IDH1 R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną, oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III. Jako komparator w badaniu zastosowano placebo. Jakość badania rejestracyjnego oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań

randomizowanych. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Głównym ograniczeniem wpływającym na jakość materiału dowodowego stanowił dobór komparatora w badaniu rejestracyjnym. Zarówno wytyczne kliniczne, jak i informacje zawarte w EPAR wskazują m.in. wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną jako technologię alternatywną do ocenianej w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, wraz z poprawką 5 do protokołu badania zmieniono pierwszorzędowy punkt końcowy z OS na EFS, dodano OS jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy i zaktualizowano odpowiednie analizy statystyczne. Modyfikacja ta nie została poparta przez CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human use*) (EMA/H/SA/3403/3/2018/PA/II), ponieważ EFS nie jest uważany za zatwierdzony surogat OS w AML. Co więcej, wg EPAR Tibsovo, nie zaplanowano również wczesnej analizy pośredniej, mimo że pojawiły się wątpliwości co do skuteczności wybranej dawki.

Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na wiarygodność uzyskanych w badaniu rejestracyjnym wyników.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne AG120-C-009 (AGILE)

Skuteczność leku Tibsovo oceniano w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym fazy 3 (AG120-C-009) oraz badaniu wspomagającym fazy 1b/2 (AG-221-AML-005). Badanie rejestracyjne miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwosydenibu + azacytydyny w porównaniu z placebo + azacytydyną u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.

Analiza przeżycia całkowitego (OS):

Zaobserwowano mediany OS wynoszące: 24,0 miesiące (95% CI: 11,3-34,1 miesiąca) w ramieniu iwosydenib + azacytydyna i 7,9 miesiąca (95% CI: 4,1-11,3 miesiąca) w ramieniu placebo + azacytydyna. Mediana czasu obserwacji wynosiła około 15 miesięcy dla obu ramion leczenia. Chociaż OS jest niedojrzały, klinicznie istotną poprawę OS wykazano u pacjentów w ramieniu iwosydenib + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna ($p=0,0005$).

Zaktualizowana na dzień 30.06.2022 r. mediana OS wyniosła 29,3 miesiąca w ramieniu interwencji (HR = 0,42; 95% CI: 0,27-0,65).

Tabela 13. Podsumowanie całkowitego przeżycia w badaniu AG120-C-009, FAS

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Przeżycie całkowite (miesiące)		
Liczba zdarzeń (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Liczba cenzurowana (%)	44 (61,1)	28 (37,8)
Percentyle (95% CI)		
25	5,7 (2,1; 11,3)	2,0 (1,1; 3,1)
50 (mediana)	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
75	34,1 (NE, NE)	18,1 (11,3; NE)
Współczynnik hazardu (95% CI)		0,44 (0,27; 0,73)
Jednostronna wartość p		0,0005
Współczynnik całkowitego przeżycia (%) (95% CI)		
3 miesiąc	84,2 (73,3; 91,0)	66,6 (54,4; 76,2)
6 miesiąc	72,9 (60,4; 82,0)	56,3 (43,6; 67,3)
9 miesiąc	67,5 (54,4; 77,6)	43,9 (30,9; 56,1)
12 miesiąc	63,4 (49,8; 74,2)	36,9 (24,3; 49,7)
18 miesiąc	60,9 (47,1; 72,2)	26,4 (14,7; 39,6)
24 miesiąc	45,4 (26,8; 62,2)	20,5 (10,0; 33,7)
36 miesiąc	0	NE

data odcięcia: 18.03.2021

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 183

Tabela 14. Podsumowanie przeżycia całkowitego w okresie obserwacji, FAS, data odcięcia: 18.03.2021

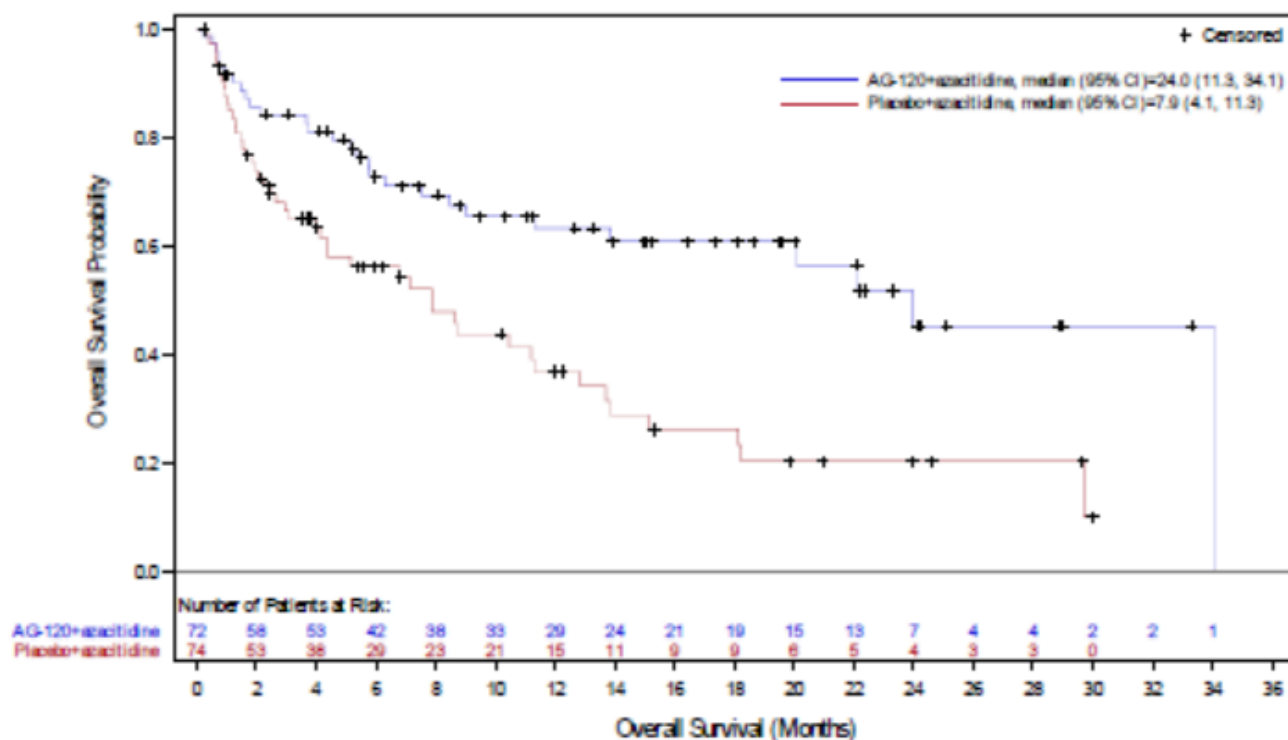
	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Przeżycie całkowite w okresie obserwacji (miesiące) ^a		
25 Percentyl (95% CI) ^b	8,1 (4,9; 11,2)	5,4 (3,5; 10,2)
Mediana (95% CI)	15,2 (11,2; 19,6)	15,3 (6,8; 24,0)
75 Percentyl (95% CI)	22,3 (19,5; 25,1)	24,6 (19,8; 30,0)
Min., Maks.	0,2; 34,1	0,3; 30,0

data odcięcia: 18.03.2021

^a Przeżycie całkowite w okresie obserwacji jest szacowany na podstawie odwrotnej metody Kaplana-Meiera.

^b Percentyle są oszacowane na podstawie metodyKaplana-Meiera. CI są obliczane metodą Brookmeyer'a i Crowley'a z transformacją log-log

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 183



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, data odcięcia: 18.03.2021.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS):

Klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego EFS zaobserwowano po leczeniu iwosydenibem + azacytydyną z 67% zmniejszeniem ryzyka progresji/nawrotu lub zgonu w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna ($p = 0,0011$). Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy pierwotnej.

Trzeci kwartyl EFS pokazuje, że EFS był znacznie lepszy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna (23,98 miesiąca; 95% CI: 14,78-NE miesiące) w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna (0,03 miesiąca; 95% CI: 0,03, 11,30 miesiąca).

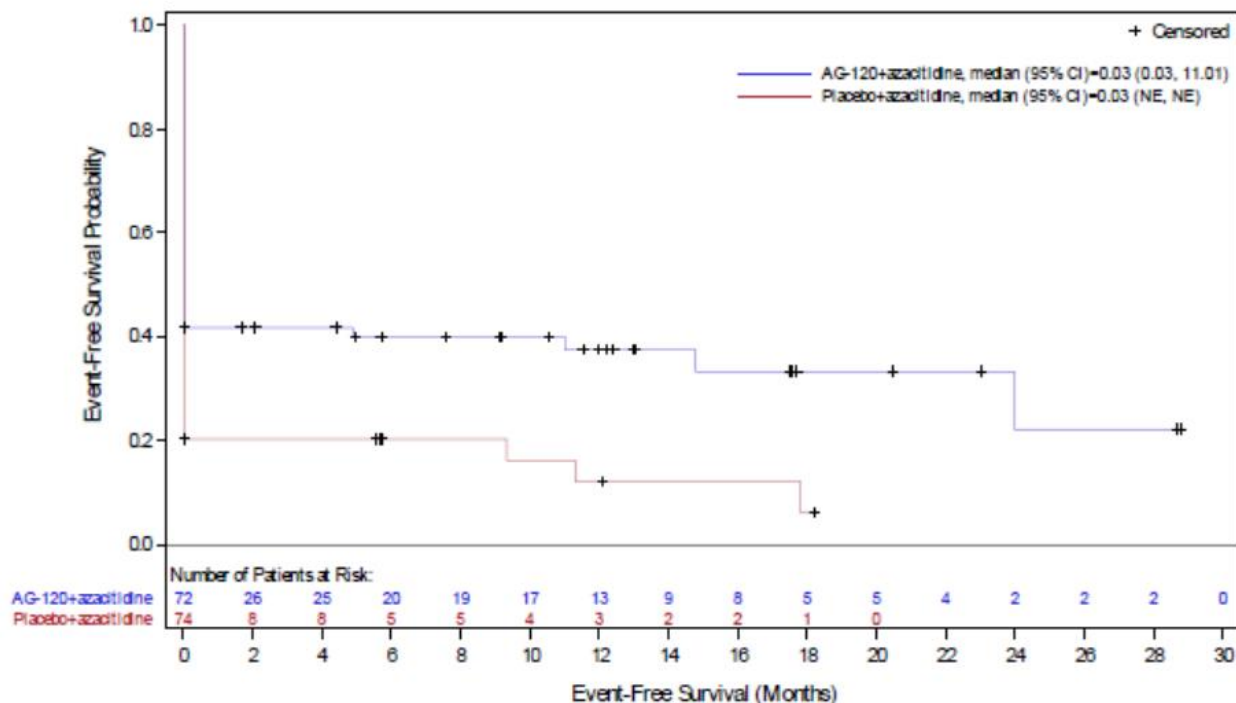
Tabela 15. Podsumowanie przeżycia bez zdarzeń w badaniu AG120-C-009, FAS

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Przeżycie wolne od zdarzeń (miesiące)		
Liczba zdarzeń (%)	46 (63,9)	62 (83,8)

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Niepowodzenie leczenia	42 (58,3)	59 (79,7)
Nawrót	3 (4,2)	2 (2,7)
Śmierć	1 (1,4)	1 (1,4)
Liczba ocenzonego (%)	26 (36,1)	12 (16,2)
Percentyle (95% CI)		
25	0,03 (NE, NE)	0,03 (NE, NE)
50 (mediana)	0,03 (0,03; 11,02)	0,03 (NE, NE)
75	23,98 (14,78, NE)	0,03 (0,03; 11,30)
Współczynnik hazardu (95% CI)		0,33 (0,16; 0,69)
Jednostronna wartość p		0,0011
Współczynnik przeżycia wolnego od zdarzeń		
Dzień 1	41,7 (30,2; 52,7)	20,3 (12,0; 30,0)
3 miesiąc	41,7 (30,2; 52,7)	20,3 (12,0; 30,0)
6 miesiąc	39,9 (28,6; 51,0)	20,3 (12,0; 30,0)
9 miesiąc	39,9 (28,6; 51,0)	20,3 (12,0; 30,0)
12 miesiąc	37,4 (25,9; 48,9)	12,2 (4,3; 24,4)
18 miesiąc	33,3 (20,9; 46,2)	6,1 (0,7; 20,9)
24 miesiąc	22,2 (6,6; 43,4)	NE
36 miesiąc	NE	NE

data odcięcia: 18.03.2021

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 181



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla EFS, data odcięcia: 18.03.2021.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

Wskaźnik całkowitej remisji (CR):

Wskaźnik CR w FAS był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna: 47,2% (95% CI: 35,3-59,3) w porównaniu z 14,9% (95% CI: 7,7-25,0) z ilorazem szans wynoszącym 4,76 (95% CI: 2,15-10,50).

Tabela 16. Podsumowanie wskaźnika całkowitej remisji, FAS, data odcięcia: 18.03.2021

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Wskaźnik CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95% CI ^a	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Iloraz szans (95% CI) ^b	4,76 (2,15; 10,50)	
Jednostronna wartość p ^c	<0,0001	

data odcięcia: 18.03.2021

^a CI: przedział ufności. CI wartości procentowej jest obliczany za pomocą metody Clopper'a i Pearson'a (dokładny binominalny)

^b estymator Cochran-Mantela-Haenszela dla ilorazu szans jest obliczany z placebo + azacytydyną jako kontrolą (mianownik). CI: przedział ufności.

^c jeśli pierwotna analiza EFS jest istotna, do porównania CR między 2 ramionami leczenia zostanie wykorzystany stratyfikowany test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel). Jednostronna wartość p jest obliczana na podstawie testu CMH stratyfikowanego według czynników stratyfikacji randomizacji (status AML i region geograficzny).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 182

Wskaźnik CR + CRh:

Wskaźnik CR+CRh był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna niż w ramieniu placebo + azacytydyna (52,8% [95% CI: 40,7-64,7] w porównaniu do 17,6% [95% CI: 9,7-28,2]; iloraz szans 5,01 [95% CI: 2,32-10,81]).

Tabela 17. Podsumowanie wskaźnika CR + CRh (FAS)

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Wskaźnik CR + CRh, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% CI ^a	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Iloraz szans (95% CI) ^b	5,01 (2,32; 10,81)	
Jednostronna wartość p ^c	<0,0001	

data odcięcia: 18.03.2021

^a CI: przedział ufności. CI wartości procentowej jest obliczany za pomocą metody Clopper'a i Pearson'a (dokładny binominalny)

^b estymator Cochran-Mantela-Haenszela dla ilorazu szans jest obliczany z placebo + azacytydyną jako kontrolą (mianownik). CI: przedział ufności.

^c jeśli pierwotna analiza EFS, CR i OS jest istotna, do porównania CR + CRh między 2 ramionami leczenia zostanie wykorzystany stratyfikowany test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel). Jednostronna wartość p jest obliczana na podstawie testu CMH stratyfikowanego według czynników stratyfikacji randomizacji (status AML i region geograficzny).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 184

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR):

ORR osiągnięto u 62,5% (95% CI: 50,3-73,6) pacjentów w ramieniu iwosydenib + azacytydyna i 18,9% (95% CI: 10,7-29,7) pacjentów w ramieniu placebo + azacytydyna. ORR był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna niż w ramieniu placebo + azacytydyna (iloraz szans 7,15 [95% CI: 3,31 - 15,44]).

Tabela 18. Podsumowanie ORR w badaniu AG120-C-009, FAS

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
ORR, n (%)	45 (62,5)	14 (18,9)
95% CI ^a	(50,3; 73,6)	(10,7; 29,7)
Iloraz szans (95% CI) ^b	7,15 (3,31; 15,44)	
Jednostronna wartość p ^c	<0,0001	

data odcięcia: 18.03.2021

^a CI: przedział ufności. CI wartości procentowej jest obliczany za pomocą metody Clopper'a i Pearson'a (dokładny binominalny)

^b estymator Cochran-Mantela-Haenszela dla ilorazu szans jest obliczany z placebo + azacytydyną jako kontrolą (mianownik). CI: przedział ufności.

^c jeśli pierwotna analiza EFS, CR, OS i CR + CRh jest istotna, do porównania ORR między 2 ramionami leczenia zostanie wykorzystany stratyfikowany test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel). Jednostronna wartość p jest obliczana na podstawie testu CMH stratyfikowanego według czynników stratyfikacji randomizacji (status AML i region geograficzny).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 185

Wskaźnik CR + CRi:

Tabela 19. Podsumowanie wskaźnika CR + CRi w badaniu AG120-C-009, FAS

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Wskaźnik CR + CRi, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% CI ^a	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Iloraz szans (95% CI) ^b	5,90 (2,69; 12,97)	
Jednostronna wartość p ^c	<0,0001	

data odcięcia: 18.03.2021

^a CI: przedział ufności. CI wartości procentowej jest obliczany za pomocą metody Clopper'a i Pearson'a (dokładny binominalny)

^b estymator Cochran-Mantela-Haenszela dla ilorazu szans jest obliczany z placebo + azacytydyną jako kontrolą (mianownik). CI: przedział ufności.

^c jednostronna wartość p jest obliczana na podstawie testu CMH stratyfikowanego według czynników stratyfikacji randomizacji (status AML i region geograficzny).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023], str. 185

Czas trwania całkowitej remisji (DOCR):

Mediana DOCR nie była możliwa do oceny w obu ramionach w dniu odcięcia danych. Jednak trwałość efektu leczenia obserwowano w ramieniu iwosydenib + azacytydyna u 93,3, 88,4, 88,4, 78,6 i 58,9% pacjentów odpowiednio po 6, 9, 12, 18 i 24 miesiącach.

Tabela 20. Podsumowanie czasu trwania całkowitej remisji (DOCR) w badaniu AG120-C-009, FAS

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Liczba uczestników, którzy osiągnęli CR	34	11
Czas trwania całkowitej remisji ^a		
Liczba zdarzeń (%)	5 (14,7)	5 (45,5)
Liczba cenzurowana (%)	29 (85,3)	6 (54,5)
Percentyle (95% CI) ^b		
25	19,4 (6,7; NE)	6,6 (3,2; 11,2)
50 (mediana)	NE (13,0; NE)	11,2 (3,2; NE)
75	NE (19,4; NE)	14,1 (9,2; NE)
Współczynnik całkowitego przeżycia (%) (95% CI) ^c		
3 miesiąc	93,3 (75,9; 98,3)	100
6 miesiąc	93,3 (75,9; 98,3)	87,5 (38,7; 98,1)
9 miesiąc	88,4 (67,5; 96,2)	72,9 (27,6; 92,5)
12 miesiąc	88,4 (67,5; 96,2)	36,5 (5,3; 70,6)
18 miesiąc	78,6 (47,5; 92,5)	NE
24 miesiąc	58,9 (17,7; 85,1)	NE
36 miesiąc	NE	NE

data odcięcia: 18.03.2021

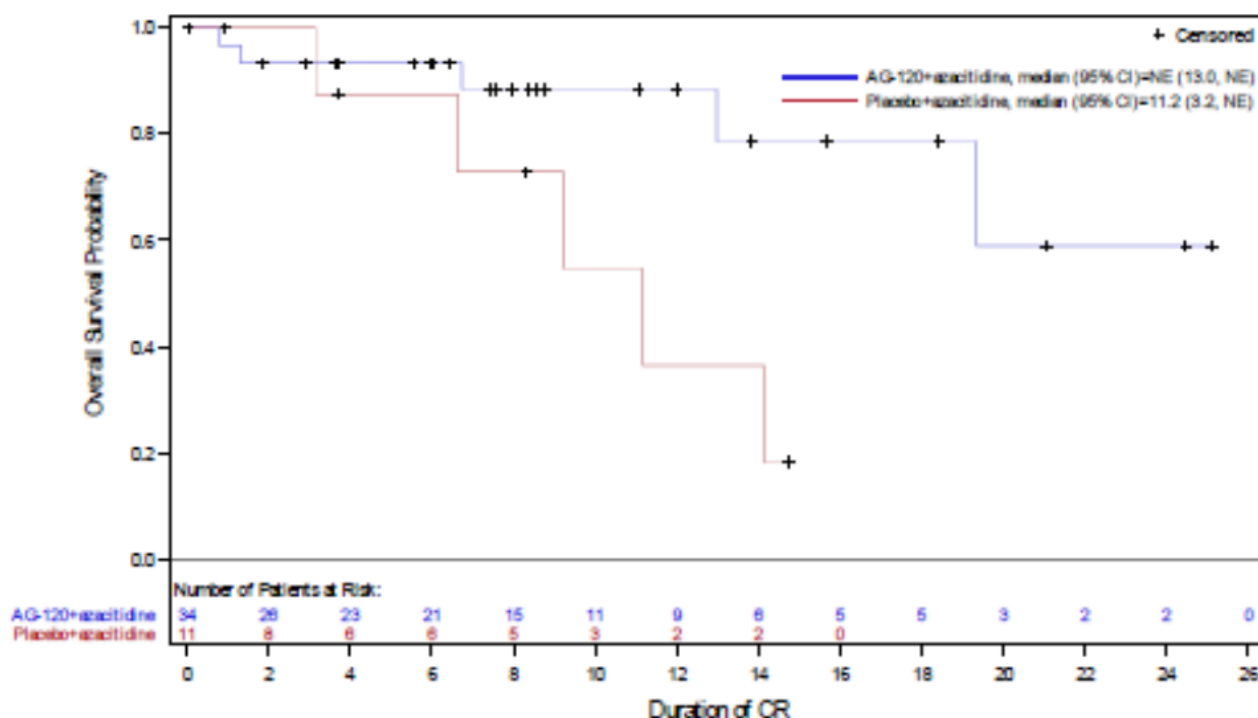
^a Czas trwania CR jest zdefiniowany dla uczestników, którzy osiągnęli CR, jako czas od pierwszego wystąpienia CR do potwierdzonego nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. DOCR (miesiące) = (data zdarzenia lub cenzurowana – pierwsza data CR + 1) / 30,4375.

^b Percentyle są oszacowane na podstawie metody Kaplana-Meiera. CI są obliczane metodą Brookmeyer'a i Crowley'a z transformacją log-log.

^c Wskaźnik czasu trwania CR jest szacunkowym prawdopodobieństwem, że uczestnik pozostanie CR do określonego punktu czasowego.

Wskaźniki czasu trwania CR uzyskano z oszacowań przeżycia Kaplana-Meier'a. CI są wyliczane z użyciem formuły Greenwood'a i transformacji log-log.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] str. 186



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOCR, data odcięcia: 18.03.2021.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR):

Czas do uzyskania odpowiedzi zdefiniowany został jako TTCR oraz TTCRh + TTCR.

Tabela 21. Podsumowanie czasu do uzyskania CR, CR+CRh, pierwszej odpowiedzi i CR+CRi (TTCR, TTCRh, TTR, TTCRi) w badaniu AG120-C-009, FAS

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Czas do CR (miesiące) ^a		
n	34	11
Średnia (SD)	4,53 (1,934)	4,76 (2,294)
Mediana	4,25	3,81
Min.,Maks.	1,7; 9,2	1,9; 8,5
Czas do CR + CRh (miesiące) ^b		
n	38	13
Średnia (SD)	4,11 (1,889)	4,22 (1,548)
Mediana	4,02	3,91
Min.,Maks.	1,7; 8,6	1,9; 7,2
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi (miesiące) ^c		
n	45	14
Średnia (SD)	2,77 (1,320)	3,86 (1,985)
Mediana	2,07	3,68

	AG-120 + azacytydyna (N=72)	Placebo + azacytydyna (N=74)
Min.,Maks.	1,7; 7,5	1,9; 9,4
Czas do CR + CRi (miesiące) ^d		
n	39	12
Średnia (SD)	3,36 (1,569)	3,95 (1,483)
Mediana	2,79	3,76
Min.,Maks.	1,7; 7,2	1,9; 7,2

data odciążenia: 18.03.2021

^a Czas do CR jest zdefiniowany dla uczestników, którzy osiągnęli CR, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia CR. TTCR (miesiące)= (pierwsza data CR – data randomizacji + 1)/ 30,4375.

^b Czas do CR + CRh jest zdefiniowany dla uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRh, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia CR lub CRh. TTCRh (miesiące)= (pierwsza data CR lub CRh – data randomizacji + 1)/ 30,4375.

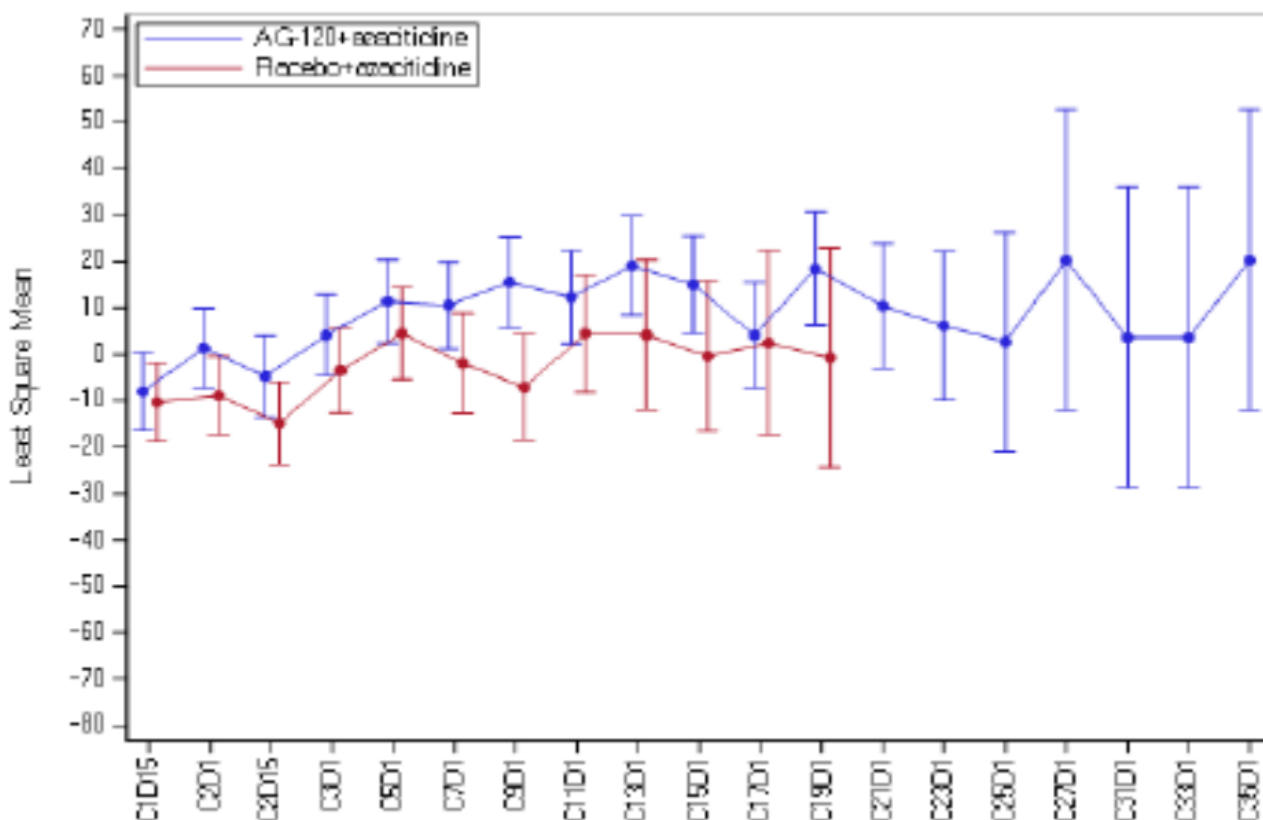
^c Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi jest zdefiniowany dla uczestników, którzy osiągnęli CR, CRi (włączając CRp), PR lub MLFS jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia CR, CRi (włączając CRp), PR lub MLFS. TTR (miesiące)= (pierwsza data CR, CRi (włączając CRp), PR lub MLFS – data randomizacji + 1)/ 30,4375.

^d Czas do CR + CRi jest zdefiniowany dla uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRi (włączając CRp), jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia CR lub CRi (włączając CRp). TTCR (miesiące)= (pierwsza data CR lub CRi (włączając CRp) – data randomizacji + 1)/ 30,4375.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] str. 187

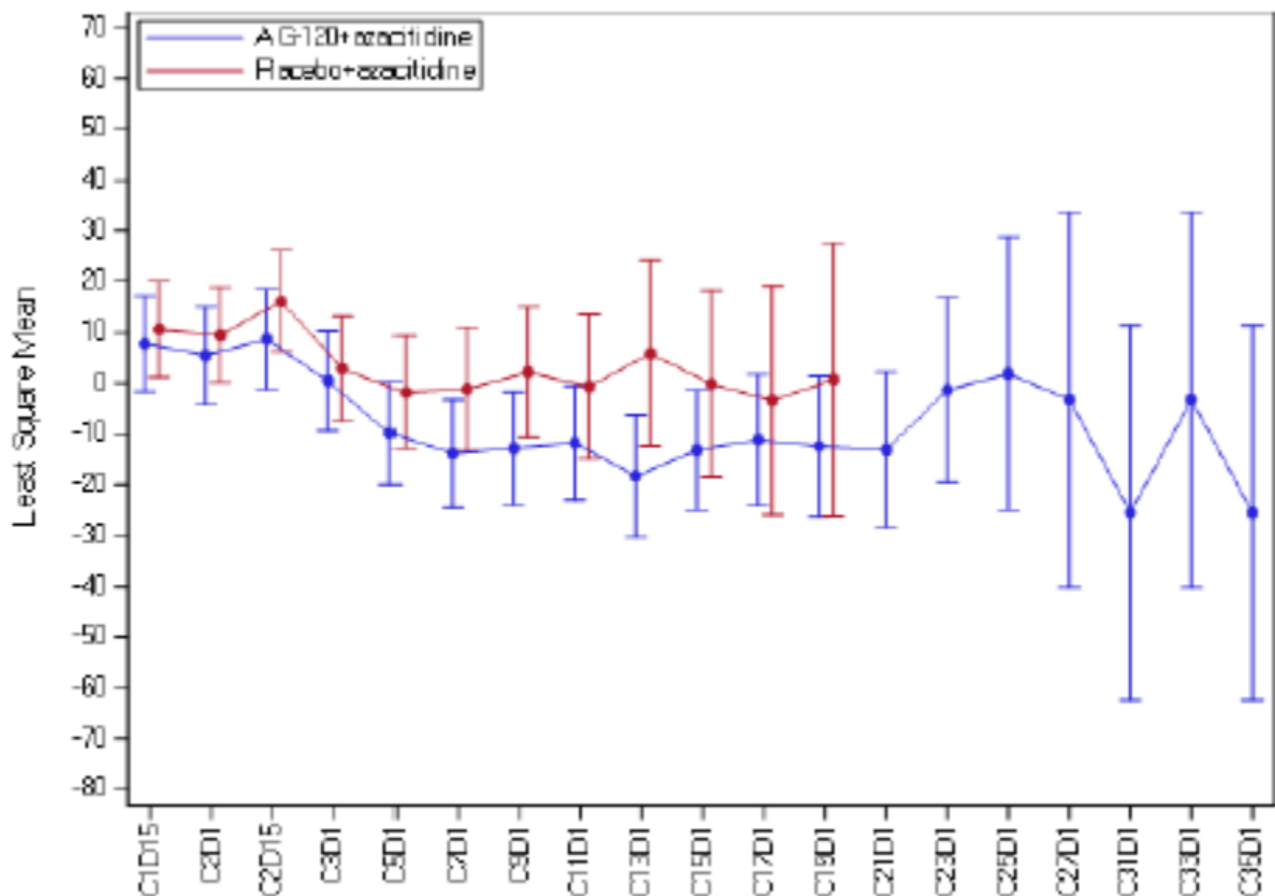
Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL):

Ponad 90% uczestników w każdym ramieniu leczenia wypełniło wyjściowe kwestionariusze EORTC QLQC30 i EQ-5D-5L. Zgodność zmniejszyła się w trakcie cykli leczenia (80% w cyklu 5 w porównaniu z 70% w cyklu 19, przy braku danych dla grupy placebo + azacytydyna). W przypadku podobnych wyników wyjściowych w ramieniu interwencji zaobserwowano klinicznie istotną poprawę, charakteryzującą się mniejszym zmęczeniem i lepszym stanem ogólnym.



Rysunek 4. Średnie najmniejszych kwadratów dla ogólnego stanu zdrowia/QoL w czasie badania AG120-C-009

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023].



Rysunek 5. Średnie najmniejszych kwadratów dla zmęczenia w czasie w badaniu AG120-C-009

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną były: anemia (31,9%), neutropenia (30,6%), gorączka neutropeniczna (27,8%), trombocytopenia (27,8%), mdłości (44,4%), wymioty (40,3%), biegunka (34,7%), gorączka (34,7%), zaparcia (30,6%), zapalenie płuc (23,6%) oraz wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (20,8%). Natomiast w ramieniu porównawczym: anemia (31,1%), gorączka neutropeniczna (22,8%), neutropenia (21,6%), trombocytopenia (20,3%), mdłości (39,2%), wymioty (27,0%), biegunka (39,2%), gorączka (43,2%), zaparcia (52,7%), zapalenie płuc (32,4%), osłabienie (33,8%), hipokaliemia (28,4%), spadek apetytu (28,4%) oraz obrzęk kończyn (23,0%). Prawie wszystkie hematologiczne zdarzenia niepożądane w obu ramionach badania były zdarzeniami stopnia ≥ 3 .

Tabela 22. Zestawienie najczęstszych TEAE oraz TEAE stopnia ≥ 3 w badaniu AG120-C-009

Zdarzenie	iwosydenib + azacytydyna		placebo + azacytydyna	
	Jakikolwiek stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)	Jakikolwiek stopień (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Jakikolwiek zdarzenie	71 (98,6)	66 (91,7)	74 (100)	71 (95,9)
Zdarzenia hematologiczne				
Anemia	23 (31,9)	19 (26,4)	23 (31,1)	20 (27,0)
Gorączka neutropeniczna	20 (27,8)	20 (27,8)	25 (22,8)	25 (33,8)

Zdarzenie	iwosydenib + azacytydyna		placebo + azacytydyna	
	Jakikolwiek stopień (%)	Stopień ≥3 (%)	Jakikolwiek stopień (%)	Stopień ≥3 (%)
Jakiekolwiek zdarzenie	71 (98,6)	66 (91,7)	74 (100)	71 (95,9)
Neutropenia	22 (30,6)	22 (30,6)	16 (21,6)	16 (21,6)
Trombocytopenia	20 (27,8)	17 (23,6)	15 (20,3)	15 (20,3)
Leukocytoza	8 (11,1)	-	2 (2,7)	-
Zdarzenia niehematologiczne				
Mdłości	32 (44,4)	-	29 (39,2)	-
Wymioty	29 (40,3)	-	20 (27,0)	-
Biegunka	25 (34,7)	1 (1,4)	29 (39,2)	6 (8,1)
Gorączka	25 (34,7)	-	32 (43,2)	-
Zaparcia	22 (30,6)	-	39 (52,7)	-
Zapalenie płuc	17 (23,6)	16 (22,2)	24 (32,4)	22 (29,7)
Wydłużenie odstępu QT na elektroferogramie	15 (20,8)	7 (9,7)	5 (6,8)	2 (2,7)
Bezsenna	13 (18,1)	-	9 (12,2)	-
Oslabienie	11 (15,3)	0	25 (33,8)	6 (8,1)
Hipokaliemia	11 (15,3)	2 (2,8)	21 (28,4)	7 (9,5)
Spadek apetytu	12 (16,7)	1 (1,4)	21 (28,4)	6 (8,1)
Duszności	11 (15,3)	-	10 (13,5)	-
Zespół różnicowania	10 (13,9)	-	6 (8,1)	-
Ból kończyn	10 (13,9)	-	4 (5,4)	-
Zmęczenie	9 (12,5)	-	10 (13,5)	-
Krwiak	10 (13,9)	-	1 (1,4)	-
Obrzęk obwodowy	9 (12,5)	-	17 (23,0)	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi	9 (12,5)	8 (11,1)	6 (8,1)	6 (8,1)
Bóle stawów	12 (16,7)	-	4 (5,4)	-
Ból głowy	8 (11,1)	-	2 (2,7)	-
Wysypka	7 (9,7)	-	10 (13,5)	-
Kaszel	6 (8,3)	-	12 (16,2)	-
Hemoroidy	5 (6,9)	-	8 (10,8)	-
Zmniejszenie wagi	4 (5,6)	-	12 (16,2)	-
Świąd	8 (11,1)	-	4 (5,4)	-
Hiponatremia	5 (6,9)	3 (4,2)	8 (10,8)	6 (8,1)
Leukopenia	-	5 (6,9)	-	2 (2,7)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	-	6 (8,3)	-	5 (6,8)
Hipotensja	-	0	-	4 (5,4)
Zatorowość płucna	-	4 (5,6)	-	1 (1,4)
Sepsa	-	2 (2,8)	-	6 (8,1)

data odciążenia: 01.10.2021

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] str. 217-218

Poważne zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

Najczęstszymi poważnymi TEAE w ramieniu interwencji były:

- Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, w tym: gorączka neutropeniczna (6,9%), neutropenia (1,4%) oraz trombocytopenia (1,4%).

- Infekcje i infestacje, w tym: aspergiloza oskrzelowo-płucna (1,4%), zakażenie enterokokowe (1,4%), zapalenie płuc (1,4%), zapalenie płuc pseudomonalne (1,4%), zapalenie płuc wywołane syncytialnym wirusem oddechowym (1,4%), sepsa (1,4%), zakażenie dróg moczowych (1,4%).

Natomiast w ramieniu komparatora:

- Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego, w tym: gorączka neutropeniczna (6,8%).
- Infekcje i infestacje, w tym: aspergiloza oskrzelowo-płucna (1,4%), posocznica enterokokowa (1,4%), posocznica Escherichia (1,4%), grypa (1,4%), infekcja dolnych dróg oddechowych (1,4%) oraz gronkowcowe zapalenie płuc (1,4%).

Tabela 23. Podsumowanie poważnych TEAE w badaniu AG120-C-009

Klasyfikacja według klas narządów	iwosydenib + azacytydyna	placebo + azacytydyna
Jakiegokolwiek zdarzenie	16 (22,2)	10 (13,5)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	7 (9,7)	5 (6,8)
Infekcje i infestacje	6 (8,3)	5 (6,8)
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania	2 (2,8)	0
Zaburzenia układu pokarmowego	1 (1,4)	1 (1,4)
Badania	1 (1,4)	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	1 (1,4)	1 (1,4)
Zaburzenia układu nerwowego	1 (1,4)	1 (1,4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (1,4)	0
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	1 (1,4)	1 (1,4)

data odcięcia: 01.10.2021

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] str. 219-221

Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do zgonu w ramieniu interwencji były:

- Zaburzenia układu nerwowego, w tym: krwawienie wewnątrzczaszkowe (2,8%), udar niedokrwienny mózgu (1,4%) oraz konwulsje (1,4%).
- Infekcje i infestacje, w tym: zapalenie płuc (2,8%), wstrząs septyczny (1,4%) oraz COVID-19 (1,4%).

Natomiast w ramieniu komparatora:

- Infekcje i infestacje, w tym: zapalenie płuc (8,1%), wstrząs septyczny (2,7%) oraz sepsa (2,7%).
- Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania, w tym: zespół dysfunkcji wielonarządowej (1,4%) oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (1,4%).
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, w tym: krwioplucie (1,4%), zaburzenia płuc (1,4%) oraz niewydolność oddechowa (1,4%).

Tabela 24. Podsumowanie TEAE prowadzących do zgonów w badaniu AG120-C-009

Klasyfikacja według klas narządów	iwosydenib + azacytydyna	placebo + azacytydyna
Uczestnicy z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do zgonu w trakcie leczenia	11 (15,3)	23 (31,1)
Zaburzenia układu nerwowego	4 (5,6)	0
Infekcje i infestacje	4 (5,6)	15 (20,3)
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania	1 (1,4)	3 (4,1)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	1 (1,4)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (1,4)	3 (4,1)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	0	1 (1,4)
Zaburzenia psychiczne	0	1 (1,4)

data odcięcia: 01.10.2021

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023] str. 221-223

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (data odcięcia: 18.03.2021):

- Zaprzestanie leczenia:

Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie iwosydenibem lub placebo ze względu na wystąpienie TEAE była niewielka w obu ramionach badania (4,2% tj. 3 pacjentów w ramieniu interwencji oraz 4,1% tj. 3 pacjentów w ramieniu komparatora). W ramieniu interwencji zareportowane PTs (ang. *preferred terms*) (po jednym) obejmowały anemie, wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie oraz bezsenność. Natomiast w ramieniu porównawczym trombocytopenię, zapalenie płuc, sepsę i bóle mięśni.

Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie azacytydyną była niska w obu ramionach badania (2,8% tj. 2 pacjentów w ramieniu interwencji oraz 1,4% tj. 1 pacjent w ramieniu komparatora). TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia AZA dotyczyły zaburzeń krwi i układu limfatycznego: gorączka neutropeniczna (po jednym przypadku w każdym ramieniu badania) i małopłytkowość.

- Przerwa w leczeniu

Częstość przypadków pojawienia się przerw w leczeniu była większa w ramieniu iwosydenibu + azacytydyny (38 pacjentów, 52,8%) niż w grupie przyjmującej placebo + azacytydynę (30 pacjentów, 40,5%). Podobne wyniki otrzymano dla średniej (12,2 dnia (11,9) vs. 7,4 dnia (10,1)) oraz mediany (Q1, Q3) liczby dni, w których zaprzestano leczenia (7 dni (3,0; 14,0) vs. 3,0 (1,0; 10,0)). Różnice te należy rozpatrywać w kontekście dłuższego czasu trwania leczenia w ramieniu interwencji.

Ogólne zdarzenia prowadzące do przerw w leczeniu związane były z toksycznością hematologiczną (neutropenia i małopłytkowość) oraz infekcjami.

- Redukcja dawki

Liczba pacjentów, u których konieczna było zmniejszenie dawki iwosydenibu lub placebo była większa w grupie interwencji (16,7%) niż w grupie kontrolnej (8,1%). W grupie otrzymującej iwosydenib + azacytydynę zdarzenia prowadzące do redukcji dawki były związane z toksycznością hematologiczną.

Działania niepożądane wg ChPL Tibsovo

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: wymioty (40%), neutropenia (31%), małopłytkowość (28%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (21%), bezsenność (19%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół różnicowania (8%) oraz małopłytkowość (3%). U pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, częstość zaprzestania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 6%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania leczenia były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (1%), bezsenność (1%), neutropenia (1%) oraz małopłytkowość (1%). Częstość przerywania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 35%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku były: neutropenia (24%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (7%), małopłytkowość (7%), leukopenia (4%) oraz zespół różnicowania (3%). Częstość zmniejszenia dawki iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 19%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (10%), neutropenia (8%) oraz małopłytkowość (1%).

Częstości działań niepożądanych są oparte na badaniu AG120-C-009, które obejmowało 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, zrandomizowanych i leczonych iwosydenibem (w dawce 500 mg na dobę) w skojarzeniu z azacytydyną. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tibsovo wynosiła 8 miesięcy (zakres od 0,1 do 40,0 miesięcy). Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z powodu wszystkich przyczyn, gdzie odsetek zdarzeń powodujących działanie niepożądane może mieć inne przyczyny niż iwosydenib, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub niepowiązane przyczyny.

Częstości występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zestawienie zebranych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną w badaniu klinicznym AG120-C-009 (N=72)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zespół różnicowania, leukocytoza, małopłytkowość, neutropenia
	Często	Leukopenia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	Często	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty*
	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból kończyn, ból stawów, ból pleców
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

*grupowe określenie obejmujące wymioty i odruchy wymiotne

Źródło: ChPL Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.07.2023]

Badanie wspomagające A221-AML-005

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu wspomagającym AG-221-AML-005, TEAE związane z lekiem o nasileniu ≥ 3 stopnia były ogólnie zgodne z badaniem kluczowym. Jednak u jednego pacjenta w tym badaniu wystąpił zespół lizy guza stopnia ≥ 3 . Ponadto, potwierdzono wysoką częstość wystąpienia wydłużenia odstępu QT (30%, 7 pacjentów), przy czym u 17% (4 pacjentów) wystąpiło zdarzenie stopnia 3 i nie zaobserwowano zdarzeń stopnia ≥ 4 .

Poważne zdarzenia niepożądane

Dane z badania wspomagającego AG-221-AML-005 były ogólnie zgodne z danymi z badania kluczowego.

Zgony

W badaniu wspomagającym AG120-AML-005 zgłoszono również 3 inne zgony pochodzenia zakaźnego (bakteriemia *Enterobacter*, zakażenie enterokokami i posocznica). Żaden z nich nie został oceniony jako związany z badanym leczeniem.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

W bazie URPL²¹, na dzień 04.01.2024 r., nie odnaleziono zgłoszeń o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji czynnej iwosydenib, ani produktu leczniczego Tibsovo.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*²² na dzień 04.10.2023 r. odnaleziono informacje o 1 130 zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Tibsovo. Wyszukiwanie ograniczono następnie z użyciem wyrażenia „acute myeloid leukaemia”. Odnaleziono informacje o 327 zdarzeniach niepożądanych, 146 poważnych zdarzeń niepożądanych i 22 zgonach. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>90) dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (117), w tym: zmęczenie (24), progresja choroby (14) i niepowodzenie leczenia (14);
- wyników badań (109), w tym: zmniejszenie liczby płytek krwi (26), zaburzenia morfologii krwi (16) oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny (12);
- urazów, zatruc oraz powikłań po leczeniu (92), w tym: użycie poza wskazaniem (52) oraz pominięcia dawki produktu (17).

W bazie VigiAccess²³ prowadzonej przez WHO, na dzień 04.01.2024 r., odnaleziono 1 207 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Wyszukiwanie przeprowadzono dla substancji czynnej iwosydenib. Wyniki wyszukiwania dotyczą

²¹ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [data dostępu 04.01.2024].

²² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 04.10.2023].

²³ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 04.10.2023].

zdarzeń niepożądanych odnotowanych u pacjentów chorujących również na inne choroby, w tym na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz raka dróg żółciowych. Najczęściej odnotowywano:

- urazy, zatrucia oraz powikłania proceduralne (628 przypadków), wśród których m.in.: użycie off-label – poza zarejestrowanym wskazaniem (541) oraz pominięcie dawki (73);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podawania leków (467 przypadków), wśród których m.in.: zmęczenie (122), progresja choroby (70), nieefektywność leku (49);
- zaburzenia żołądka i jelit (286 przypadków), wśród których m.in.: biegunka (83), nudności (79), zaparcia (33), wymioty (34) oraz dyskomfort w dolnej części brzucha (25);
- nieprawidłowości w badaniach (282 przypadki), wśród których m.in.: zmniejszenie liczby płytek krwi (42), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (31), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (28);
- zaburzenia układu nerwowego (164 przypadków), wśród których m.in.: ból głowy (34), zawroty głowy (31), senność (13);
- zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej (117 przypadków), wśród których m.in.: bóle stawów (36), ból kończyn (17), ból pleców (15);
- nowotwory łagodne, złośliwe oraz nieokreślone (w tym cysty i polipy) (121 przypadków), wśród których m.in.: zespół różnicowania (42), progresja nowotworu (17), ostra białaczka szpikowa (11).

W wyniku przeszukiwania bazy EudraVigilance²⁴, w dniu 04.01.2024 r., nie odnaleziono zgłoszeń o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji czynnej iwosydenib, ani produktu leczniczego Tibsovo.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu rejestracyjnym wykazały klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego. EFS zaobserwowano po leczeniu iwosydenibem + azacytydyną z 67% zmniejszeniem ryzyka progresji/nawrotu lub zgonu w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna ($p=0,0011$). Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy pierwotnej.

Ponadto, zaobserwowano mediany OS wynoszące 24,0 miesiące (95% CI: 11,3-34,1 miesiąca) w ramieniu iwosydenib + azacytydyna i 7,9 miesiąca (95% CI: 4,1-11,3 miesiąca) w ramieniu placebo + azacytydyna. Mediana czasu obserwacji wynosiła około 15 miesięcy dla obu ramion leczenia. Chociaż OS jest niedojrzały, klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego wykazano u pacjentów w ramieniu iwosydenib + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna ($p=0,0005$). Zaktualizowana na dzień 30.06.2022 r. mediana OS wyniosła 29,3 miesiąca w ramieniu interwencji (HR = 0,42; 95% CI: 0,27-0,65).

Wskaźnik CR w FAS był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna w porównaniu z ramieniem placebo + azacytydyna: 47,2% (95% CI: 35,3-59,3) w porównaniu z 14,9% (95% CI: 7,7-25,0) z ilorazem szans wynoszącym 4,76 (95% CI: 2,15-10,50). Podobnie wskaźnik CR+CRh był wyższy w ramieniu iwosydenib + azacytydyna niż w ramieniu placebo + azacytydyna (52,8% [95% CI: 40,7-64,7] w porównaniu do 17,6% [95% CI: 9,7-28,2]).

ORR osiągnięto u 62,5% (95% CI: 50,3-73,6) pacjentów w ramieniu iwosydenib + azacytydyna i 18,9% (95% CI: 10,7-29,7) pacjentów w ramieniu placebo + azacytydyna.

W wyniku analizy kwestionariuszy dotyczących jakości życia (EORTC QLQC30 oraz EQ-5D-5L) w ramieniu interwencji zaobserwowano klinicznie istotną poprawę, charakteryzującą się mniejszym zmęczeniem i lepszym stanem ogólnym uczestników badania.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

W badaniu rejestracyjnym AG-120-C-009 TEAE jakiegokolwiek stopnia zaraportowano u 98,6% pacjentów w ramieniu interwencji oraz 100% pacjentów w ramieniu komparatora. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu ramionach badania były zdarzenia hematologiczne oraz mdłości, wymioty, biegunka, gorączka, zaparcia i zapalenie płuc. Ponadto, w przypadku leczenia iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną zaobserwowano znacznie więcej przypadków wydłużenia odstępu QT niż podczas stosowania azacytydyny w monoterapii (odpowiednio: 20,8 % i 6,8%).

W przypadku ocenianej interwencji zgłoszono więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w ramieniu porównawczym (odpowiednio 22,2% i 13,5%). SAE zgłoszone w badaniu dotyczyły najczęściej zaburzeń układu

²⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 04.01.2024].

krwionośnego i limfatycznego oraz infekcji i infestacji. Uczestników z jakimkolwiek TEAE prowadzącym do zgonu w trakcie leczenia było więcej w ramieniu komparatora (31,1%) niż w ramieniu interwencji (15,3%).

Profil zgłaszanych w bazie FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

UWAGI ANALITYKÓW:

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych (NCCN, ESMO) aktualnie najlepszą dostępną w Polsce w ramach programu lekowego LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10:C92.0) opcją terapeutyczną, która powinna stanowić komparator dla ocenianej technologii, jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Z tego względu zdecydowano się na zestawienie w formie tabelarycznej wybranych wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia produktem Tibsovo (iwosydenib) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Tabela 26. Zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Tibsovo oraz Venclyxto

	Tibsovo*	Venclyxto
Mediana czasu obserwacji [miesiące]	15,1	20,5
Ocena skuteczności klinicznej		
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	24,0 (11,3; 34,1)	10,2 (2,3; -)**
Liczba zdarzeń [%]	63,9	66,8
Wskaźnik CR + CRi [%] (95% CI)	54,2 (42,0; 66,0)	56,5**
Wskaźnik CR [%] (95% CI)	47,2 (35,3; 59,3)	36,7 (31,1; 42,6)
Ocena bezpieczeństwa		
TEAEs	99%	100%
TEAEs ≥3	92%	99%
SAEs	22%	83%
AEs prowadzące do zgonu	15,3%	23%

*data odcięcia 18.03.2021

**dla subpopulacji pacjentów z mutacją IDH1.

Źródło: EPAR Venclyxto: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu: 07.08.2023] i EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

Mediana OS w efekcie terapii Tibsovo wyniosła 24,0 miesiące, natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących lek Venclyxto – 14,7 miesiąca. Wyniki dotyczące liczby zdarzeń oraz wskaźnika CR + CRi są do siebie zbliżone. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję był wyższy u pacjentów przyjmujących lek Tibsovo i wyniósł 47,2%.

Profil bezpieczeństwa w aspekcie ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAEs) jest zbliżony dla obu technologii. W przypadku pacjentów przyjmujących lek Tibsovo 22% doświadczyło poważnych TEAE. Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących lek Venclyxto był znacznie wyższy i wynosił 83%. W przypadku populacji chorych leczonych iwosydenibem zgon wystąpił u 15,3% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 23% pacjentów przyjmujących wenetoklaks.

Warto zaznaczyć, że mediana czasu obserwacji dla OS w badaniu AGILE wynosiła 15,1 miesiąca, natomiast w przypadku badania VIALE-A – 20,5 miesiąca. Mediana wieku u pacjentów z obu badań klinicznych była równa i wynosiła 76 lat.

Przedstawione zestawienie, ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego porównującego leczenie iwosydenibem oraz wenetoklaksem, ma jedynie charakter pogładowy.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m² 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.”
- Produkt leczniczy Tibsovo w analizowanym wskazaniu podawany jest w skojarzeniu z azacytydyną. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku Tibsovo ze względu na fakt, że dawkowanie azacytydyny w ramieniu kontrolnym jest takie samo.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Tibsovo, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Na czas pobierania danych [redacted] dane o cenie leku Tibsovo były dostępne dla [redacted]
[redacted] Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli [redacted] na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 15.01.2024 r. wynoszącego [redacted] (Tabela nr 010/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-15).
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną.
- Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.²⁵ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., azacytydyna jest refundowana w ramach chemioterapii.

Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto monoterapię azacytydyną.
- Dawkowanie leku przyjęto wg głównego badania rejestracyjnego: azacytydyna 75 mg/m²/dobę podskórnie lub dożylnie przez pierwszy tydzień (7 dni) (lub w schemacie 5-2-2) każdego 4-tygodniowego (28-dniowego) cyklu w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie QD każdego dnia 4-tygodniowego cyklu.
- Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.²⁶ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., azacytydyna jest refundowana w ramach chemioterapii.
- Koszt komparatora został pominięty, ze względu na zastosowanie go w obu ramionach badania w takich samych dawkach.

²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 04.01.2024]

²⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 04.01.2024]

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 27 . Dane wejściowe – oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 [PLN]		https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	500	ChPL Tibsovo
Liczba podań w cyklu	28	ChPL Tibsovo
Czas trwania terapii [miesiące]	12	EPAR Tibsovo
Cena iwosydenibu za mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 28. Oszacowanie kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Czas trwania terapii [miesiące]	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
A	B	C	D	E	$F=(Ex30,5^*)/C$	$G=BxDxF$	H	$I=GxH$
iwosydenib	500	28	28	12	13,1	183 000		

*przyjęta średnia ilość dni w miesiącu

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Wariant	Koszt terapii [PLN]
Minimalny (-20% ceny Tibsovo)	
Średni	
Maksymalny (+20% ceny Tibsovo)	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Tibsovo:

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMSTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).

- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego AGILE tj. przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów ramienia interwencji (iwosydenib + azacytydyna) w porównaniu z pacjentami w ramieniu komparatora (placebo + azacytydyna)
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*).
- Zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*ang. individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6*²⁷. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*²⁸. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*).

3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

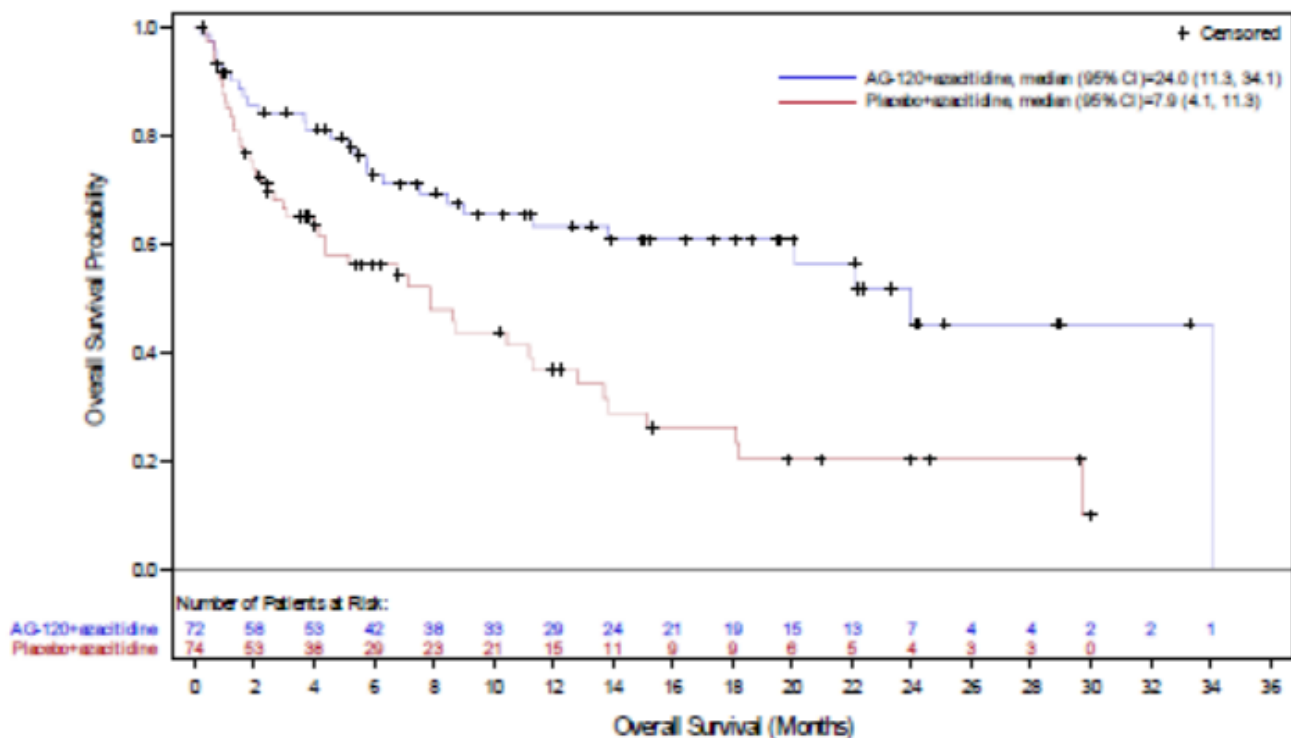
7.3.2. *Dane wejściowe*

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

²⁷ A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023]

²⁸ Baio G (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” *_Journal of Statistical Software_*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, data odcięcia: 18.03.2021.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tibsovo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 05.07.2023].

7.3.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładów Weibulla i log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywotniego.

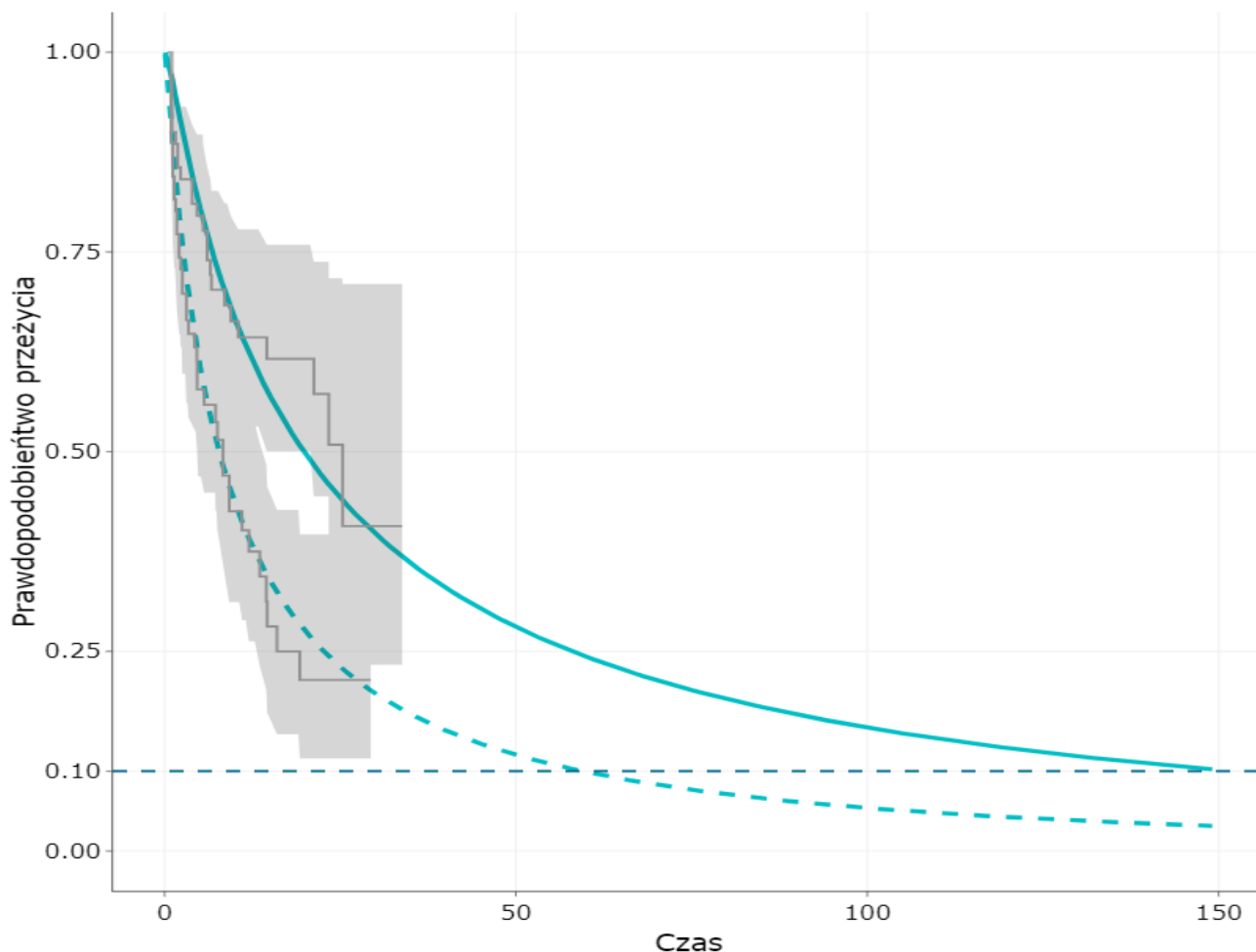
Tabela 30. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnim ($\tau=149,1$) przy zastosowaniu rozkładu logN

	Rozkład log-normalny		
	$\tau = 149,1$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	41,47	28,19	56,38
RMST arm1 [msc]	21,24	12,95	31,46
Δ RMST [msc]	20,23	15,24	24,92
LYG	1,69		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.

Wykres 2. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 31) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 31. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

Horyzont dożywni			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	2,35	1,08	1,27
Oczekiwany	3,46	1,77	1,69
Maksymalny (95%CI)	4,70	2,62	2,08
Optymistyczny	4,70	1,08	3,62
Pesymistyczny	2,35	2,62	-0,27

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,27**

- w wariancie oczekiwanym: **1,69**
- w wariancie optymistycznym: **3,62**

UWAGI ANALITYKÓW:

Ze względu na fakt, że zalecany przez wytyczne kliniczne wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną jest refundowany w ramach programu lekowego: LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10:C92.0) zdecydowano się na zestawienie kosztów terapii ocenianą w niniejszym raporcie interwencją (iwosydenib) oraz kosztów leczenia wenetoklaksem.

Założenia do oszacowania kosztów terapii wenetoklaksem:

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecany schemat dawkowania wenetoklaksu (w tym miareczkowania dawki) przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Schemat zwiększania dawki u pacjentów z OBS

Dzień	Dawka dobową wenetoklaksu
1	100 mg
2	200 mg
3 i kolejne	400 mg

Azacytydynę należy podawać w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.) dożylnie lub podskórną w dniach 1-7 każdego 28-dniowego cyklu począwszy od 1. dnia cyklu 1.

W razie potrzeby dawkowanie wenetoklaksu można przerwać w celu leczenia toksyczności hematologicznej i przywrócenia prawidłowej morfologii krwi.

Stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym należy kontynuować do czasu zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.”

- Koszt jednostkowy do wysokości limitu finansowania produktu leczniczego Venclyxto zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 11 grudnia 2023 r.²⁹
- Wenetoklaks w analizowanym wskazaniu podawany jest w skojarzeniu z azacytydyną. Do wycierzenia kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt wenetoklaksu ze względu na fakt, że dawkowanie azacytydyny w przypadku stosowania iwosydenibu jest takie samo.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt substancji czynnej, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

Tabela 32. Oszacowanie rocznych kosztów terapii iwosydenibem i wenetoklaksem

Cykl	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Łączna dawka w cyklu [mg]	Czas trwania terapii [miesiące]	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
<i>iwosydenib</i>								
<i>I i kolejne</i>	500	28	14 000	12	13,1	183 000		
<i>wenetoklaks</i>								
<i>I</i>	100	1	10 700	12	1	10 700	1,96	284 510,70
	200	1						
	400	26						
<i>kolejne</i>	400	28	11 200		12,04	134 800		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia wenetoklaksem wynosi około 285 tys. PLN. Z kolei oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem iwosydenibu wynosi ok. [] PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji przewyższają koszty zastosowania dostępnego aktualnie w Polsce oraz rekomendowanego przez wytyczne leczenia ok. [] .

²⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 23.01.2024]

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tibsovo (iwosydenib) we wskazaniu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 11.07.2023 roku, a zaktualizowano dnia 04.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 0.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Tibsovo, ivosidenib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tibsovo.

7.5. 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 (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.07.2023, a zaktualizowano dnia 04.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „*ivosidenib*”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tibsovo

Organizacja, rok	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania Link</p>	<p>Dorośli z nieleczoną IDH1-pozytywną AML gdy intensywne chemioterapie indukcyjna jest nieodpowiednia</p>	<p>W trakcie.</p>	<p><u>Planowana data publikacji:</u> 24.04.2024 Zadanie/cel oceny: Ocena efektywności klinicznej i kosztowej iwosydenibu (z azacytydyną) w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla nieleczonej IDH1-dodatniej ostrej białaczki szpikowej gdy intensywne chemioterapie indukcyjna jest nieodpowiednia.</p>
<p>Haute Autorité de Santé, HAS, 2023, Francja Link</p>	<p>Leczenie w skojarzeniu z azacytydyną pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją IDH1 R132, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapie i dostępnych alternatyw</p>	<p>Udzielono zezwolenia na wcześniejszy dostęp</p>	<p>Wniosek o pozwolenie na wczesny dostęp dotyczy produktu leczniczego IVOSIDENIB SERVIER we wskazaniu „Leczenie w skojarzeniu z azacytydyną pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapie i alternatyw dostępnych w momencie diagnozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czynniki sprzyjające oportunistycznym, nawracającym lub inwazyjnym zakażeniom grzybiczym i/lub • Mieloplazja w wywiadzie i/lub przewlekła neutropenia 3. Stopnia, i/lub • Niedożywienie (albumina \leq 30g/l) i/lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.” <p>ANSM stwierdziło, że skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego we wskazaniu: Leczenie w skojarzeniu z azacytydyną dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją IDH1 R132, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapie indukcyjnej i dostępnych alternatyw” są wysoce prawdopodobne.</p> <p>Ponadto, Rada Przejrzystości uznała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML jest poważną, zagrażającą życiu chorobą (wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 19%), rzadką (częstość występowania: 5 i 8 przypadków na 100 000 dorosłych) i wpływającą na jakość życia. • Nie ma odpowiedniego leczenia dla tego wskazania, ponieważ IVOSIDENIB SERVIER w skojarzeniu z azacytydyną powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową IDH1 R132, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapie i dostępnych alternatyw. • Leczenie nie może zostać odroczone, zwłaszcza że choroba jest poważna i upośledzająca, i nie ma odpowiedniego leczenia. • Uważa się, że lek ten jest innowacyjny, ponieważ jest to nowa metoda leczenia, która może przynieść istotną zmianę dla pacjentów pod względem skuteczności, w szczególności pod względem całkowitej odpowiedzi (OR = 4,76, CI95% = [2,15; 10,50] i całkowitego przeżycia (mediana bezwzględnej różnicy 16,1 miesiąca), w porównaniu z samą azacytydyną w leczeniu choroby. Lek ma odpowiedni plan rozwoju i wyniki kliniczne potwierdzające domniemane korzyści dla pacjentów w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. Zaspokaja potrzebę medyczną, która nie jest wystarczająco zaspokojona. <p>Przyjmując powody podane w opinii Rady Przejrzystości, Kolegium uważa, że kryteria określone w art. L.5121-12 Kodeksu zdrowia</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			publicznego są zatem spełnione w tym przypadku. W związku z tym przyznaje zezwolenie na wczesny dostęp, o którym mowa w art. III L. 5121-12 francuskiego kodeksu zdrowia publicznego.
Healthcare Improvement Scotland, HIS, 2023 Szkocja Link	W skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją R1 dehydrogenazy izocytrynianowej-1 (IDH132), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.	W trakcie.	<u>Planowana data publikacji:</u> 11.03.2024
National Centre for Pharmacoeconomic, NCPE, 2023, Irlandia Link	Stosowanie w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazane w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją R132 dehydrogenazy izocytrynianowej-1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.	Oczekiwanie na pełne oświadczenie HTA od Wnioskodawcy.	<u>Wynik szybkiego przeglądu (ang. rapid review):</u> Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej i wosydenibu w porównaniu z obecnym standardem opieki.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tibsovo w analizowanym wskazaniu odnaleziono cztery oceny – angielskiego NICE, francuskiego HAS, szkockiego HIS oraz irlandzkiego NCPE. National Institute for Health and Care Excellence oraz Healthcare Improvement Scotland są w trakcie oceny technologii, jednak jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. National Centre for Pharmacoeconomics oczekuje na pełne oświadczenie HTA od Wnioskodawcy.

Haute Autorité de Santé udzieliło pozwolenia na wcześniejszy dostęp do produktu leczniczego IVOSIDENIB SERVIER. Według Rady Przejrzystości lek jest innowacyjny i zaspokaja potrzebę zdrowotną pacjentów w analizowanym wskazaniu ze względu na brak dostępnych terapii alternatywnych. Co więcej, ANSM stwierdziło, że skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej są wysoce prawdopodobne.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany roczny koszt terapii lekiem Tibsovo na jednego pacjenta wyniósł [REDACTED]

Ponadto, oszacowano różnicę rocznych kosztów pomiędzy lekiem Tibsovo, a technologią uznaną przez Analityków za najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich tj. wenetoklaksem. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji przewyższają koszty zastosowania dostępnego aktualnie w Polsce oraz rekomendowanego przez wytyczne leczenia [REDACTED]

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywoć przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,27**
- w wariancie oczekiwanym: **1,69**
- w wariancie optymistycznym: **3,62**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tibsovo.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tibsovo w analizowanym wskazaniu odnaleziono cztery oceny – angielskiego NICE, francuskiego HAS, szkockiego HIS oraz irlandzkiego NCPE. National Institute for Health and Care Excellence oraz Healthcare Improvement Scotland są w trakcie oceny technologii, jednak jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. National Centre for Pharmacoeconomics oczekuje na pełne oświadczenie HTA od Wnioskodawcy.

Haute Autorité de Santé udzieliło pozwolenia na wcześniejszy dostęp do produktu leczniczego IVOSIDENIB SERVIER. Według Rady Przejrzystości lek jest innowacyjny i zaspokaja potrzebę zdrowotną pacjentów w analizowanym wskazaniu ze względu na brak dostępnych terapii alternatywnych. Co więcej, ANSM stwierdziło, że skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii medycznej są wysoce prawdopodobne.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Pierwszorzędowy punkt końcowy nie dotyczył przeżycia całkowitego (OS).
- Zmiana pierwszorzędowego punktu końcowego z przeżycia całkowitego (OS) na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w trakcie trwania badania.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Komparator z badania rejestracyjnego nie odpowiada zalecanej przez wytyczne kliniczne i refundowanej aktualnie opcji alternatywnej w warunkach polskich.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie rejestracyjne było prowadzone w Polsce (ośrodki badawcze znajdowały się w Gdańsku, Wrocławiu oraz Warszawie).
- Odsetek osób rasy białej wynosił: 16,7% w ramieniu interwencji i 16,2% w ramieniu komparatora. Rasa ponad połowy uczestników nie została jednak zaraportowana (odpowiednio: 61,1% i 54,1% dla interwencji i komparatora).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Duża liczba pacjentów została oceniona.
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. dobór nieodpowiedniego komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (m.in. pierwszorzędowy punkt końcowy nie dotyczył przeżycia całkowitego i zmiana pierwszorzędowego punktu końcowego z OS na EFS) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii. Wymienione powyżej ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemioterapię indukcyjną.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) badana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i EQ-5D-5L.
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowane jako odsetek pacjentów bez zdarzeń tj. niepowodzeniu leczenia, nawrotu po remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, po 12 miesiącach terapii. TF zdefiniowano jako nieosiągnięcie całkowitej remisji do 24. tygodnia.
- Wskaźnik całkowitej remisji (ang. *CR rate*) definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR); CR zdefiniowano jako:
 - blastów w szpiku <5% i brak pałeczek Auera;
 - brak choroby pozaszpikowej;
 - ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1000/ μ l);
 - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ (100 000/ μ l);
 - Niezależność od transfuzji krwinek czerwonych.
- Wskaźnik CR + CRh zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli całkowitą remisję lub całkowitą remisję z częściową odbudową hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*, CRh). CRh zdefiniowano jako CR z częściowym powrotem do normy parametrów morfologii krwi (ang. *recovery of peripheral blood counts*) (<5% blastów w szpiku, płytki krwi > 50 000/ μ l i ANC > 500/ μ l).
- Wskaźnik CR + CRi zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy osiągnęli CR lub CRi (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) (w tym CRp (ang. *complete remission with incomplete platelet recovery*)).
- Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako wskaźnik CR, CRi (w tym CRp), częściowej remisji (PR) i morfologicznego stanu wolnego od białaczki (MLFS). Najlepszą odpowiedź obliczano w następującej kolejności:
 1. CR
 2. CRi (w tym CRp)
 3. PR
 4. MLFS.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie całkowitego przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 29,0.
- Jakość życia: zmniejszenie zmęczenia i lepszy stan ogólny pacjentów.
- Przeżycie wolne od zdarzeń: odsetek pacjentów bez zdarzeń po 12 miesiącach terapii [%]: 37,0.
- Całkowita remisja: oczekiwany wskaźnik CR [%]: 47,0.
- Całkowita remisja lub całkowita remisja z częściową odbudową hematologiczną: oczekiwany wskaźnik CR + CRh [%]: 52,5.
- Całkowita remisja lub całkowita remisja z niecałkowitą odbudową hematologiczną: oczekiwany wskaźnik CR + CRi [%]: 54,0.

-
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 62,5.

NCT03173248	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173248?cond=Acute%20Myeloid%20Leukemia&intr=ivosidenib%20and%20azacitidine&rank=5
NCT03471260	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471260?cond=Acute%20Myeloid%20Leukemia&intr=ivosidenib%20and%20azacitidine&rank=1
NCT05401097	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401097?cond=Acute%20Myeloid%20Leukemia&intr=ivosidenib%20and%20azacitidine&rank=4
NCT05907057	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471260?cond=Acute%20Myeloid%20Leukemia&intr=ivosidenib%20and%20azacitidine&rank=1
Obwieszczenie MZ 11.12.2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych
OPA 1 2018	Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/REK/Rdtl_1_2018_Rydapt.pdf
OPA 11 2022	Rekomendacja nr 11/2022 z dnia 4 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/REK/Venclyxto.pdf
OPA 21 2019	Rekomendacja nr 21/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/REK/RP_21_2019_Rydapt.pdf
OPA 38 2020	Rekomendacja nr 38/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/REK/RP_38_2020_Vyxeos.pdf
OPA 42 2020	Rekomendacja nr 42/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/025/REK/RP_42_2020_Mylotarg.pdf
OPA 68 2015	Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak niezwojnicy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nielimfocytowa, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf
OPA 68 2017	Rekomendacja nr 68/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO w ramach katalogu chemioterapii https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/REK/RP_68_2017_Vidaza_MKP.pdf
ORP 11 2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/SRP/U_5_28_31012022_s_11_Venclyxto_venetoclaxum_w_ref_reasumpcja_zacz_REOPTR.pdf
ORP 115 2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), EAN: 5909991018269, we wskazaniach: rak piersi z przerzutami; chłoniak niezwojnicy (typu non-Hodgkin); ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf
ORP 121 2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku VIDAZA (azacytydyna) kod EAN: 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/SRP/U_43_474_stanowisko_121_VIDAZA_art_35_chemioterapia.pdf
ORP 23 2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/SRP/U_13_107_190401_s_23_RYDAPT_midostauryna_w_ref.pdf

ORP 35 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekových ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf
ORP 38 2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/SRP/U_27_203_200706_s_38_Vyxeos_liposomowy_w_ref_zacz.pdf
ORP 42 2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamicyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamicyny (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/025/SRP/u_28_213_200713_s_42_mylotarg_gemtuzumabum_ozogamicinum_w_ref_zacz.pdf
ORP 9 2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/ORP/U_3_22_180115_opinia_9_RYDAPT_midostauryna_RDTL.pdf
Seer cancer	https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html
Seferyńska 2014	I. Seferyńska, K. Warzocha, Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Hematologia 2014, tom 5, nr 2, 162-172
Shoukier 2019	M. Shoukier et al., Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia With Concurrent FLT3-ITD and IDH Mutations, Cancer 2021, 127, 3, 381-390
survHE 2020	Baio G (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa
VigiAccess	WHO VigiAccess https://vigiaccess.org/
WebPlotDigitizer 2022	Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. https://automeris.io/WebPlotDigitizer

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Tibsovo – wybrane fragmenty

Disease or condition

The applicant was initially seeking a marketing authorisation for the following indication:

“Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation who are not eligible to receive intensive induction chemotherapy.”

Acute myeloid leukemia is an aggressive, rapidly progressive malignancy characterized by the clonal proliferation of myeloid precursors in the peripheral blood, bone marrow and/or other tissues (Estey and Döhner, 2006; Licht and Sternberg, 2005; Shipley and Butera, 2009).

A number of studies have examined the prognostic impact of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation in AML. These studies have included meta-analyses, cooperative group subset analyses, and single institution studies and overall, the results demonstrate that an IDH1 mutation confers an adverse prognosis in the newly diagnosed and relapsed/refractory setting (Feng et al, 2012; Zhou et al, 2012; DiNardo et al, 2015; Bertoli et al, 2016; Paschka et al, 2016; Wattad et al, 2017; Xu et al, 2017; Hills et al, 2018).

Epidemiology and risk factors

The prevalence information from the NORDCAN database was used to calculate the prevalence of AML (18.1 in 100,000), ie, 1.8 in 10,000, equating to 81,531 persons in a European population of 452,948,552 (European Economic Area [EU27 plus Norway, Iceland and Liechtenstein, excluding the United Kingdom]) (NORDCAN, 2019a; NORDCAN, 2019b; Eurostat 2020). Acute myeloid leukemia remains primarily a disease of older adults, with a median age at diagnosis of 67 years. Although survival has generally improved since the 1980s, the 5-year relative survival rate remains low, at approximately 15% to 20% in Europe (Kell, 2016).

The overall frequency of IDH1 mutations in AML is approximately 6% to 10% (Bullinger et al, 2017). The age-adjusted incidence rate of IDH1-mutated AML is <1 per 100,000 individuals per year (Marcucci et al, 2010; Mardis et al, 2009; NCI, 2018). As stated before, mutations in IDH1 are associated with inferior responses and worse OS and therefore with a worse prognosis compared to wild-type IDH1. In addition, treatment outcome was poor for patients with an IDH1 mutation (Xu et al, 2017).

The risk factors for AML are well characterised and include advancing age, male gender, family history, exposure to benzene, formaldehyde and cigarette smoke, exposure to ionizing radiation, exposure to cytotoxic and/or immunosuppressive agents, alkylating agents, topoisomerase II inhibitors, blood disorders including myelodysplasia, polycythaemia vera, thrombocythaemia and idiopathic myelofibrosis, genetic disorders such as Fanconi anaemia, Bloom syndrome, ataxia-telangiectasia, Diamond-Blackfan anaemia, Shwachman-Diamond syndrome, Li-Fraumeni syndrome, neurofibromatosis type 1, severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome), and Down's syndrome and Trisomy 8 (ACS, 2021; Godley and Larson, 2008).

As AML is predominantly a disease of the elderly (Visser et al, 2012), patients are more susceptible to treatment complications particularly severe infections than younger patients, with pre-existing medical conditions such as diabetes, coronary heart disease, or chronic pulmonary obstructive disease recognised as contributing to a higher risk of an unfavorable outcome (Fey et al, 2013).

Biologic features

AML is a heterogeneous hematologic malignancy that is characterized by clonal expansion of myeloid blasts in the bone marrow and frequently also in the peripheral blood and/or other tissues. It is characterized by clonal heterogeneity at the time of diagnosis, with the presence of both a founding clone and at least 1 subclone.

The IDH family of proteins comprises 3 isoforms: IDH1, IDH2, and IDH3. Cancer-associated mutations have been identified in IDH1 and IDH2 (Yen et al, 2010).

Isocitrate dehydrogenase mutations confer a gain of function, permitting the mutant enzyme to catalyze the reduction of alpha-ketoglutarate (α -KG) to R(-)-2-hydroxyglutarate (2-HG) (Dang et al, 2009). 2-HG exerts its metabolic effects via a number of mechanisms, including the competitive inhibition of α -KG-dependent dioxygenases such as DNA and histone demethylases, which modulate transcription of many genes important in cell differentiation (Chowdhury et al, 2011; Koivunen et al, 2012; Xu et al, 2011).

The hallmark of IDH1 mutation in cancer is overproduction of 2-HG, a metabolite that impairs differentiation of hematopoietic stem cells into mature blood cells, contributing to oncogenesis (Dang et al, 2009; Figueroa et al, 2010).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Acute myeloid leukemia is characterized by uncontrolled proliferation of clonal neoplastic hematopoietic precursor cells and impaired hematopoiesis, leading to neutropenia, anemia, and thrombocytopenia. If untreated, patients die of infection or bleeding usually in a matter of weeks (Tallman et al, 2005; Fey et al, 2013). Clinical manifestations of AML result either from the proliferation of leukaemic cells or from bone marrow failure that leads to decrease in normal cells. Leukaemic cells can infiltrate tissues, leading to hepatomegaly, splenomegaly, skin infiltrates and swollen gums. As an indirect effect of the leukaemic proliferation leading to high cell destruction, hyperuricaemia and occasionally renal failure may occur. The haematopoiesis suppression leads to clinical features of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Signs and symptoms that signal the onset of AML include pallor, fatigue, weakness, palpitations, and dyspnea on exertion.

According to European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines, the diagnosis of AML requires the examination of peripheral blood and bone marrow specimens. The work-up of these specimens should include morphology, cytochemistry, immunophenotyping, cytogenetics and molecular genetics [chiefly polymerase chain reaction (PCR) and fluorescence in situ hybridisation (FISH) techniques]. As AML is characterized by the accumulation of immature precursors, or myeloblasts, in the bone marrow, peripheral blood, and organs and disrupt the production of normal blood cells; the diagnosis is based on the presence of $\geq 20\%$ blasts in bone marrow or peripheral blood in accordance with the 2016 World Health Organization (WHO) classification (Redaelli et al, 2003).

A number of publications have assessed outcomes in adults with mutated IDH1 AML. Overall, these studies conclude that an IDH1 mutation is associated with worse outcomes.

Management

The standard treatment strategy for newly diagnosed AML includes the option of standard IC and consolidation chemotherapy, or non-intensive treatment. Consolidation therapy for patients in complete response after IC consists of either chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or allogeneic HSCT. Patients are encouraged to participate in clinical trials whenever possible. The initial treatment decisions for newly diagnosed AML are based on patient age, history of prior myelodysplastic syndrome, prior genotoxic therapy, genetic classification of AML, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), and presence of serious comorbidities (Heuser et al, 2020).

Approximately 35% to 40% of younger (<60 years) newly diagnosed AML patients with favorable prognostic factors can be cured with intensive IC and, where applicable, HSCT (Döhner et al, 2015; Juliusson et al, 2009; Juliusson et al, 2012; NCCN, 2021). Among older individuals, the cure rate is only 5% to 15% (Medeiros et al, 2015; Oran and Weisdorf, 2012). Population-based epidemiologic studies in the United States (US) indicated that approximately 60% of patients with newly diagnosed AML who were over age 65 years remained untreated after being diagnosed, as they cannot tolerate intensive therapies (Oran and Weisdorf, 2012). They had a short median survival of approximately 2 months. For these patients, the ESMO guidelines recommend non-intensive therapies including hypomethylating agents (HMAs), low-dose cytarabine (LDAC) and best supportive care with either 6-mercaptopurine or low-dose melphalan or hydroxycarbamide (Heuser et al, 2020).

Supportive care measures are used to address the underlying comorbidities associated with AML and include hydroxyurea (also called hydroxycarbamide) to control leukocytosis, blood product transfusions, hematopoietic growth factors, and antimicrobials. Transfusions place a substantial medical burden on the patient. In addition, none of these supportive measures modify the course of the leukemia and patients ultimately die from their disease.

While the treatment options in the first line setting have recently expanded, the HMAs azacitidine and decitabine are still considered options for patients who are not candidates for intensive chemotherapy. Complete remission rates associated with these therapies are low (approximately 10%-20%), and median OS ranges from 2 to 10 months (Dombret et al, 2015; Kantarjian et al, 2012).

Recently, venetoclax in combination with HMA and glasdegib in combination with LDAC have been approved in the EU (on 19 May 2021 and 26 June 2020, respectively) as first line treatment for adult patients with newly diagnosed AML who were not eligible for intensive chemotherapy.

In the pivotal Phase 3, double-blind, randomized trial in subjects with newly diagnosed AML ineligible for IC, median OS was 14.7 months (95% CI 11.9, 18.7) in the venetoclax + azacitidine arm compared with 9.6 months (95% CI 7.4, 12.7) in the placebo + azacitidine arm (HR = 0.662; $P < 0.001$) (DiNardo et al, 2020). In the pivotal Phase 2, open-label, randomized trial in subjects with newly diagnosed AML ineligible for IC, median OS was 8.3 months (80% CI 6.6, 9.5) in the glasdegib + LDAC arm compared with 4.3 months (80% CI 2.9, 4.9) with LDAC alone (HR=0.46; $P=0.0002$) (Cortes et al, 2019). As per the ESMO guidelines, patients should be treated for at least 4 cycles and, in case of clinical benefit, should continue until progression or intolerance. Patients responding to initial treatment should be reevaluated regarding their ability to undergo allogeneic HSCT using reduced-intensity conditioning, which may cure a portion of these patients (Heuser et al, 2020).

Despite the recent approvals of new therapies, there are no molecularly targeted combination therapies approved for patients with newly diagnosed IDH1-mutated AML who are not eligible for intensive IC.

11.2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 34. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje															
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2020, Polska Link</p>	<p>10.5.1.2. Chorzy powyżej 60. roku życia</p> <p>Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH (Tabela 35). Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, low-dose Ara-C). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym azacytydyna i decytabina. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji.</p> <p>Tabela 35. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w wieku ponad 60-65 lat niekwalifikujący się do intensywnego leczenia.</p> <table border="1" data-bbox="371 768 1445 1003"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th>Dawkowanie</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AZA</td> <td>AZA 75 mg/m²/d. s.c., dni 1.-7. co 4 tygodnie do progresji</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>DEC</td> <td>DEC 20 mg/m²/d., dni 1.-5. co 4 tygodnie do progresji</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>LD-Ara-C</td> <td>LD-Ara-C 20 mg co 12 h s.c./d., dni 1.-10. co 4 tygodnie do progresji*</td> <td>IB</td> </tr> <tr> <td>BSC**</td> <td>hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna</td> <td>IC</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Małe dawki arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, low-dose cytosine arabinoside) 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; AZA — azacytydyna; s.c. (subcutaneous) — poskórnice; DEC — decytabina; BSC (best supportive care) — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia)</p> <p>Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK</p> <p><i>Poziomy jakości dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>C - wskazania określone indywidualnie</i></p>	Leczenie	Dawkowanie	Poziom rekomendacji	AZA	AZA 75 mg/m ² /d. s.c., dni 1.-7. co 4 tygodnie do progresji	IA	DEC	DEC 20 mg/m ² /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**	hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna	IC
Leczenie	Dawkowanie	Poziom rekomendacji														
AZA	AZA 75 mg/m ² /d. s.c., dni 1.-7. co 4 tygodnie do progresji	IA														
DEC	DEC 20 mg/m ² /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**	hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna	IC														
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2020, Europa Link</p>	<p>TREATMENT AND OUTCOME OF NEWLY DIAGNOSED AML</p> <p><i>When a diagnosis of AML is made, a number of immediate decisions must be made. In patients in whom APL is suspected, immediate treatment with ATRA should be initiated, until confirmatory molecular and/or cytogenetic results are available [V, A].</i></p> <p><i>In patients with non-APL AML with a white blood cell (WBC) count >100×10⁹/l and signs of leukostasis, the requirement for cytoreduction should be considered. This is achieved with 50-60 mg/kg hydroxycarbamide per day, or, if a patient cannot swallow, either with intravenous (i.v.) or subcutaneous cytarabine, or with i.v. daunorubicin. Leukapheresis for hyperleukocytosis should be avoided in APL patients because it may exacerbate coagulopathy [V, B]. In non-APL AML patients, the efficacy of leukapheresis to reduce early mortality was investigated in a meta-analysis and a propensity-matched study. Early mortality was not reduced by leukapheresis which can thus not be generally recommended [II, C]. Nevertheless, if leukapheresis is applied, it should be accompanied by hydroxycarbamide, cytarabine or daunorubicin. If central nervous system (CNS) involvement is diagnosed, the patient should be treated with intrathecal cytarabine twice weekly, with two injections beyond blast clearance from the cerebrospinal fluid (CSF), except in APL patients in whom intrathecal treatment should be delayed until recovery of coagulopathy. Supportive care is essential for the patient and should include prophylaxis and management of tumour lysis syndrome, infection, hyperfibrinolysis, bleeding and eventual thrombosis. There are scant data to support the use of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in female AML patients for prevention of loss of fertility, but it can be used to avoid menorrhagia.</i></p> <p><i>Based on eligibility criteria and patient preference, all AML patients must be assigned to either standard induction and consolidation ChT or nonintensive treatment. Patients should be encouraged to participate in clinical trials whenever possible.</i></p> <p>First-line treatment of AML patients not eligible for standard induction and consolidation ChT</p> <p><i>The HMAs azacitidine and decitabine are currently the first choice in newly diagnosed unfit AML patients [II, B]. While venetoclax in combination with azacitidine, decitabine or low-dose cytarabine (LDAC) is approved in the</i></p>															

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><i>United States and Israel and glasdegib in combination with LDAC is approved in the United States for newly diagnosed AML patients aged ≥75 years or those with comorbidities that preclude use of intensive induction ChT, their approval is pending in most European countries. Although venetoclax in combination with an HMA or LDAC is considered to be superior to currently available first-line treatments for AML patients ineligible for standard induction ChT based on promising preliminary data, results of ongoing randomised trials are awaited before its use can be recommended with confidence [III, A].</i></p> <p><i>A prospective randomised study comparing 5- and 10-day decitabine treatment in newly diagnosed AML patients found almost identical CR and early mortality rates, EFS and OS between the two arms, which also extended to the subgroup of TP53^{mut} patients. Thus, if decitabine is chosen, it is recommended to follow the 5-day schedule [II, B]. No predictive markers are known to recommend one HMA over the other. HMA treatment is usually continued until disease progression or intolerance but may be terminated after at least 4 consecutive cycles if the patient has not responded or derived clinical benefit. Given the moderate effects of HMAs, LDAC remains an alternative to HMAs in the first-line treatment of AML patients who are ineligible for standard induction and consolidation ChT, except in patients with adverse-risk cytogenetics, where LDAC has very poor activity [II, B]. First-line treatment with LDAC results in mOS of ~5 months. A practical benefit of LDAC is its longer stability after being dissolved, allowing administration at home unlike azacitidine and decitabine. Patients with MDS progressing to AML during treatment with azacitidine constitute a significant therapeutic challenge. Current evidence shows that 21%-43% AML patients pretreated with HMAs and who received HMA and venetoclax achieved a response. MDS patients progressing to AML under HMA treatment may be similarly sensitised to HMA by the addition of venetoclax [III, B]; LDAC or best supportive care with either 6-mercaptopurine or low-dose melphalan or hydroxycarbamide are remaining options, if no clinical trial is available [III, C].</i></p> <p><i>Patients should be treated for at least 4 cycles and, in case of clinical benefit, should continue until progression or intolerance. Patients responding to initial treatment should be re-evaluated regarding their ability to undergo alloHCT using RIC, which may cure a proportion of these patients.</i></p> <p><i>Levels of evidence:</i></p> <p><i>I – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well- conducted randomised trials without heterogeneity</i></p> <p><i>II – Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity</i></p> <p><i>III – Prospective cohort studies</i></p> <p><i>IV – Retrospective cohort studies or case-control studies</i></p> <p><i>V – Studies without control group, case reports, expert opinions</i></p> <p><i>Grades of recommendation:</i></p> <p><i>A – Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</i></p> <p><i>B – Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</i></p> <p><i>C – Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional</i></p> <p><i>D – Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</i></p> <p><i>E – Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2023, USA</p> <p>Link</p>	<p>Not a candidate for intensive induction therapy IDH1 or IDH2 mutation</p> <p><u>Preferred:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azacitidine + venetoclax (category 1) • Ivosidenib + azacitidine (category 1) (IDH1 only) • Decitabine (days 1–5) + venetoclax • Ivosidenib (IDH1 only) • Enasidenib (IDH2 only) <p><u>Other Recommended:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDAC + venetoclax • Azacitidine, decitabine <p><u>Useful in Certain Circumstances:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enasidenib + azacitidine (IDH2 only) (category 2B) <p><u>NCCN Categories of Evidence and Consensus</u></p> <p><i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i></p> <p><i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</i></p> <p><i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Fundacja Na Rzecz Pomocy Chorym Na Białaczkę
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Hematologia i hematooonkologia- białaczki ostre i przewlekłe, chłoniaki, szpiczak mnogi, zanurzenia krzepnięcia, hemofilia, małopłytkowości, zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP), małopłytkowości immunologiczna (ITP.), niedokrwistości, anemia aplastyczna, hemofilia. Profilaktyka, edukacja, wsparcie leczenia,
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	10 + 15 wolontariuszy
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Bezpośrednio nie, pośrednio poprzez Polską Koalicję Pacjentów Onkologicznych, która należy do know AML

Wpływ choroby na życie u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak ostra białaczka szpikowa wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Ostra białaczka szpikowa to ciężka choroba która znacząco zmienia życie pacjentów – zarówno przez objawy związane z samą chorobą jak i te związane z leczeniem. Objawy: gorączka, osłabienie, związane z niedokrwistością, upośledzeniem odporności, skazy, leukostaza, nacieczenia narządów, ból brzucha i objawy otrzewnowe utrata zdolności do pracy- pacjenci tracą prace i zdolność do utrzymania się samodzielnego utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu -lęk przed infekcjami niezdolność do prowadzenia pojazdów – częściowo, część prowadzi, jednak tak duże osłabienie nie pozwala. wykluczenie społeczne – pacjenci są inaczej odbierani z chorobą, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne – wizyta w sklepie, centrum handlowym, długie wycieczki wsparcie jest wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne) u niektórych, a powinno być u każdego.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 65–70 lat.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Odpowiednie leczenie każdej z chorób towarzyszących przez hematologa wymaga szerokiej wiedzy internistycznej

4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z ostrą białaczką szpikową (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Potrzeba wsparcia psychologicznego od początku choroby, telefon zaufania, rehabilitacja dostosowana pod chorobę, obecnie prawie nie ma, turnusy wyjazdowe rehabilitacyjno-psychologiczne, wsparcie żywieniowe.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	<p>Po ustaleniu dokładnego rozpoznania, czynników ryzyka i chorób współistniejących wyznacza się plan leczenia dający największą szansę na wyleczenie przy najmniejszym ryzyku, który już na początku powinien uwzględniać docelowe przeprowadzenie allo-HCT. Leczenie indukujące remisję jest bardzo podobne w różnych podtypach AML z wyjątkiem APL; może zachodzić konieczność jego modyfikacji zależnie od chorób współistniejących, stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie po uzyskaniu remisji jest z kolei dostosowane do grupy rokowniczej i poziomu MRD.</p> <p>1. Indukcja remisji: polichemioterapia mająca na celu możliwie jak najszybszą i najbardziej doszczętną eradykację masy komórek białaczkowych oraz przywrócenie normalnej hematopoezy. Standardowo: antracyklina (daunorubicyna(i) lub idarubicyna), cytarabina (Ara-C) i ew. kladrybina lub lek ukierunkowany na zmiany molekularne (midostauryna w AML z mutacją FLT3, gemtuzumab ozogamycyny w AML z mutacjami CBF i ekspresją CD33). Regeneracja szpiku i remisja występują zwykle po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>U chorych na AML >75. rż. lub ze współistniejącymi chorobami wykluczającymi intensywną chemioterapię → wenetoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyną, decytabiną) lub z niskodawkowaną Ara-C (LD Ara-C) albo glasdegib, albo iwosydenib (AML z mutacją IDH1).</p> <p>W AML związanej z wcześniejszym leczeniem (chemio- i/lub radioterapią) i AML związanej ze zmianami mielodysplastycznymi → CPX-351 (preparat zawierający w liposomach cytarabinę i daunorubicynę).</p> <p>2. Konsolidacja remisji: faza leczenia po uzyskaniu całkowitej remisji, mająca na celu usunięcie minimalnej (in. mierzalnej) choroby resztkowej</p>

		<p>(MRD), czyli obecność komórek białaczkowych, które przetrwały w liczbie niewykrywalnej za pomocą podstawowych badań, a dającej się ujawnić za pomocą cytometrii przepływowej lub metod molekularnych; duże dawki Ara-C z ew. modyfikacjami; optymalną metodę konsolidacji wybierz w oparciu o grupę rokowniczą:</p> <p>1) w grupie rokowania korzystnego zaleca się 3–4 cykle</p> <p>2) w grupie rokowania pośredniego i niekorzystnego konsolidację ogranicza się tak, aby zapewnić jak najlepszą CR z MRD(–) i jednocześnie nie opóźnić wykonania allo-HCT.</p> <p>3. Leczenie pokonsolidacyjne w CR1: ma na celu zapobieganie nawrotowi choroby:</p> <p>1) u chorych z grupy o niekorzystnym i pośrednim rokowaniu:</p> <p>a) allo-HCT od zgodnego w HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a w razie zbyt długiego poszukiwania – od dawcy haploidentycznego (śmiertelność zależna od HCT 15–20%) u chorych >50. rż. lub z chorobami współistniejącymi rozważ kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC) lub niemieloablacyjne</p> <p>b) auto-HCT (śmiertelność zależna od HCT <5%) rozważ w grupie pośredniego rokowania, gdy nie ma dawcy lub gdy występują przeciwwskazania do allo-HCT</p> <p>2) u chorych o korzystnym rokowaniu po uzyskaniu CR i podaniu konsolidacji monitoruj remisję na poziomie MRD. Alternatywą jest auto-HCT po przeprowadzeniu 1–2 cykli konsolidujących. Jeżeli występują dodatkowe czynniki obciążające rokowanie (mutacja KIT w >25% blastów, duża leukocytoza w chwili rozpoznania, dodatnia MRD po konsolidacji), indywidualnie rozważ allo-HCT.</p> <p>Leczenie podawane jest szpitalnie a leku doustne mogą być kontynuowane w domu.</p>
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do	Uzyskanie remisji, redukcja objawów, poprawa wydolności pacjentów, chodzenia, poprawa funkcji codziennych, pacjent wyleczony wraca do pracy, na studia, wycofanie zaburzeń krzepnięcia.

	ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Uzyskanie remisji przy małej ilości działań niepożądanych
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	Pacjenci leczeni intensywnie są przez okres leczenia zakończony przeszczepem szpiku praktycznie wyłączeni z codziennego życia. Praca praktycznie niemożliwa, ewentualnie łagodna umysłowa zdalna, odległość od Ośrodka leczącego nawet 150 km, długotrwały dojazd na wizyty ambulatoryjne, natomiast podczas hospitalizacji odległość ogranicza osoby bliskie w częstych wizytach. Wyzwaniem jest leczenie wspomagające które ułatwia szybszy powrót do zdrowia. Czasami osoby z powikłaniami chemioterapii wymagają rehabilitacji w powodu długiego pozostania w łóżku.
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Infekcje, osłabienie, zmęczenie, reakcje alergiczne w tym skórne, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego
6.	Proszę wskazać obawy/zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Obawą jest brak uzyskania remisji jeśli pacjent posiada mutacje genu IDH1. Wtedy kosztowna terapia nie przynosi efektu.
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	Wyzwaniem jest stosowanie leku, który nie wywołuje działań niepożądanych, aby terapie można było stosować zgodnie z wytycznymi i aby efekt działania leku był największy.

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej TIBSOVO (iwosydenib)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Tibsovo , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Nowe leki działają na poszczególne mechanizmy W przypadku Tibsovo jest on inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfafetoglutaran(α -KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), który blokuje różnicowanie komórkowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
		<p>oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych.</p> <p>Oczekiwania to szybsze uzyskiwanie remisji przy minimalnych działaniach ubocznych.</p>
2.	<p>Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	<p>Korzyści w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby – szybsze lub w ogóle osiągnięcie CR • objawów – mniej objawów niepożądanych • bólu-zmniejszenie • stopnia niepełnosprawności – zmniejszenie poprzez CR • zdrowia psychicznego – poprawa poprzez uzyskanie CR • jakości życia – poprawa na etapie leczenia, ocena kwestionariuszami walidowanymi • łatwości stosowania -preferowany lek doustny • miejsca terapii - domowa • innych aspektów – brak ograniczeń dietetycznych
3.	<p>Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; Nowe leki mają mało badań klinicznych które mówią o skuteczności danego leczenia, brak danych RWE, przez co pacjenci obawiają się o skuteczność proponowanej terapii. • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem) Lek jest podawany doustnie i są obawy związane z zapomnieniem zabrania leku ze sobą podczas wyjazdu, przechowywaniem leku, transportowaniem w ciepłe dni. • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; Działanie niepożądane grade 1 i 2 są akceptowalne przy odczuwaniu efektu terapii danym lekiem, np. łagodna wysypka, łagodne dolegliwości z układu pokarmowego no bóle brzucha, biegunka. Ponadto zaburzenia rytmu serca, zaburzenia funkcji wątroby łagodne. • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); Pacjenci boją się że nowa terapia jest, zacnie działać i potem zabraknie środków na finansowanie jej. Lek podawany doustnie, wydawany przy cyklu standardowej azacytydyny, brak innych zagrożeń finansowych. <p>Innych obaw niewymienionych powyżej. Pacjenci boją się braku dostępności leku w Polsce za jakiś czas.</p>

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	<ul style="list-style-type: none">Innych obaw niewymienionych powyżej.	

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną TIBSOVO (iwosydenib)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących **Tibsovo**.

Brak doświadczeń lek niedostępny dotychczas w Polsce

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Ważne jest zapewnienie dostaw leku aby nie brakło go w początkowej fazie.

11.4. Trwające/zakończone badania kliniczne

Tabela 36. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	NCT03471260: Phase Ib/II Investigator Initiated Study of the IDH1-Mutant Inhibitor Ivosidenib (AG120) With the BCL2 Inhibitor Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies	I/II	rekrutuje	Pierwsza lub kolejne	19.03.2018	30.09.2023	30.09.2023	30	Link	-
bd	NCT05907057: A Single Arm, Open-label Phase 3b Study to Describe the Safety and Tolerability of Ivosidenib in Combination With Azacitidine in Adult Patients Newly Diagnosed With IDH1m Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Induction Chemotherapy	III	jeszcze nie rekrutuje	pierwsza	15.06.2023	01.01.2026	15.12.2026	- (szacowana liczba uczestników: 245)	Link	-
Nie	NCT02677922: A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy	I/II	aktywne, nie rekrutuje	pierwsza	03.06.2016	02.08.2018	31.10.2024	130	Link	22.11.2022
bd	NCT05401097: Randomized, Sequential, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of IDH Targeted/Non-Targeted Versus Non-targeted/IDH-targeted Approaches in the Treatment of Newly Diagnosed IDH Mutated AML Patients Not Candidates for Intensive Induction Therapy (I-DATA Study)	II	Rekrutuje	pierwsza	13.09.2022	30.09.2025	30.06.2027	125	Link	-
Tak	NCT03173248: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation	III	Aktywne, nie rekrutuje	pierwsza	26.06.2017	18.03.2021	30.06.2024	146	Link	23.03.2023

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 07.07.2023 r.].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 37. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tibsovo OR ivosidenib	63
#2	ivosidenib AND azacitidine	26
#3	acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL	7 358
#4	IDH1 OR isocitrate dehydrogenase-1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR isocitrate dehydrogenase (NADP) OR NADP isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitric dehydrogenase OR NADP isocitric dehydrogenase OR NADP-linked isocitrate dehydrogenase OR NADP-specific isocitrate dehydrogenase OR IDH1 mutated OR IDH1 mutation*	371
#5	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	102 410
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	21

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 112 047
#2	Tibsovo OR ivosidenib	253
#3	ivosidenib AND azacitidine	35
#4	acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL	104 651
#5	IDH1 OR isocitrate dehydrogenase-1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR isocitrate dehydrogenase (NADP+) OR NADP isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitric dehydrogenase OR NADP isocitric dehydrogenase OR NADP-linked isocitrate dehydrogenase OR NADP-specific isocitrate dehydrogenase OR IDH1-mutated OR IDH1 mutation*	10 442
#6	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	1 108 655
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6	6

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

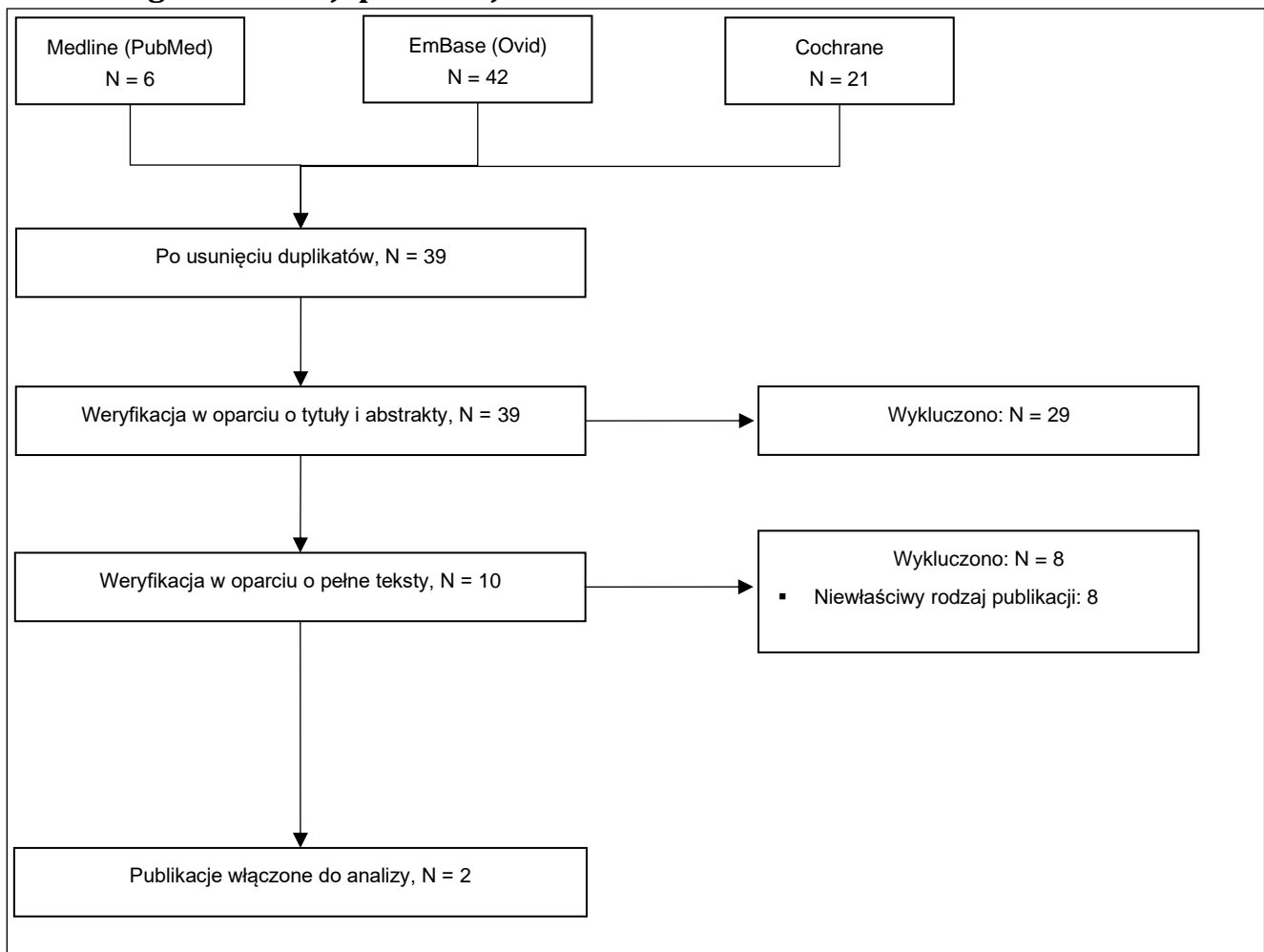
Tabela 39. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Tibsovo w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 291 524
#2	randomized controlled trial.af.	1 085 271
#3	controlled clinical trial.af.	502 500
#4	placebo.af.	533 754
#5	clinical trials.af.	528 882
#6	(Tibsovo OR ivosidenib).af.	1 278
#7	(ivosidenib AND azacitidine).af.	468
#8	(acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic	137 484

	leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL).af.	
#9	(IDH1 OR isocitrate dehydrogenase-1 OR isocitrate dehydrogenase 1 OR isocitrate dehydrogenase NADP OR NADP isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitrate dehydrogenase OR NADP-dependent isocitric dehydrogenase OR NADP isocitric dehydrogenase OR NADP-linked isocitrate dehydrogenase OR NADP-specific isocitrate dehydrogenase OR IDH1-mutated OR IDH1 mutation*).af.	15 037
#10	(initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed).af.	249 826
#11	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 024 303
#12	6 AND 7 AND 8 AND 9 AND 10 AND 11	42

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

11.7. Strategia wyszukiwania HTA

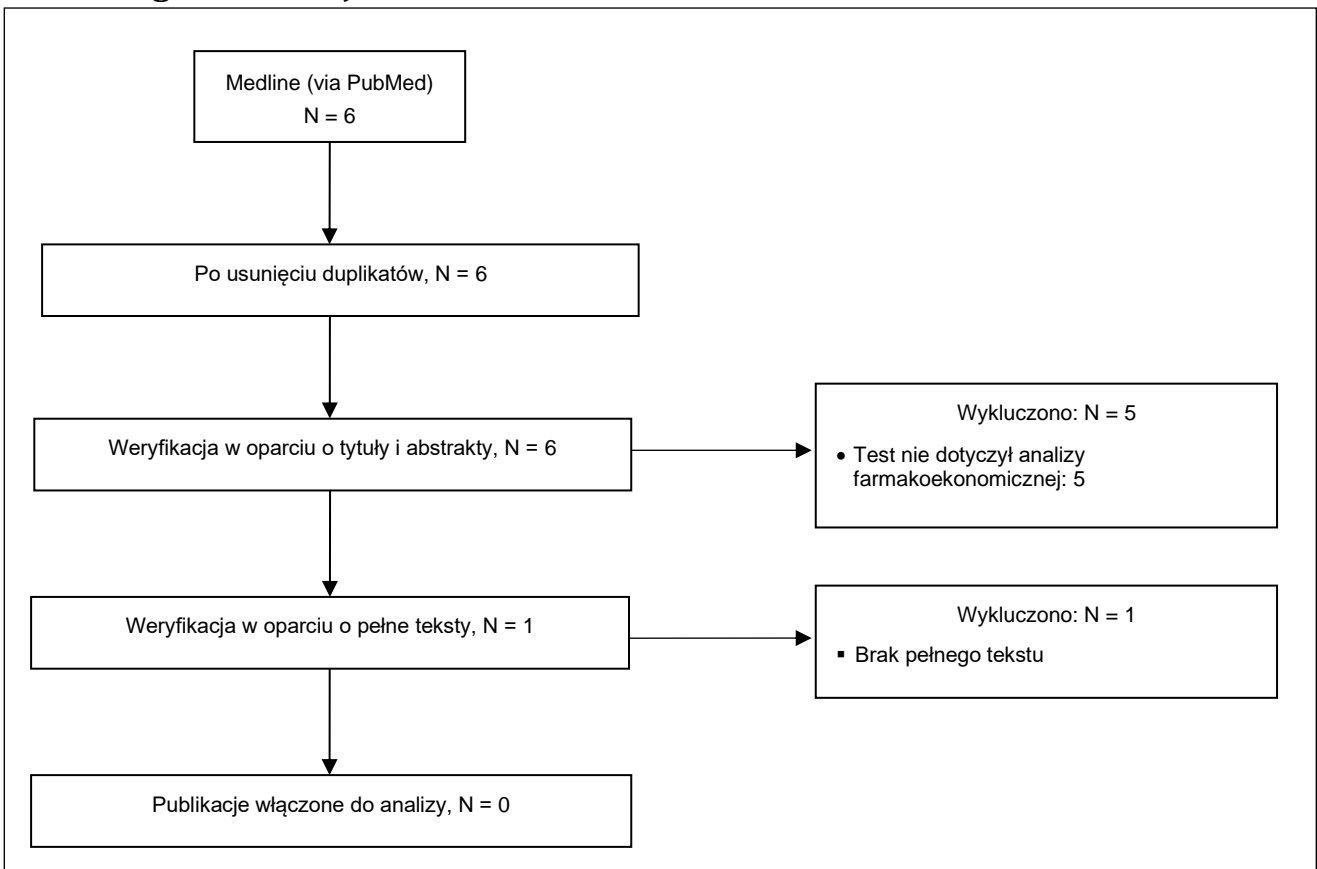
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Tibsovo [data ostatniego wyszukiwania 04.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 744 261
#2	(Tibsovo) OR (ivosidenib)	253

#3	(#1) AND (#2)	6
----	---------------	---

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 8. Diagram selekcji analiz HTA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.