

Warszawa, dnia 2 września 2025 roku

BeiGene Poland Sp. z o.o.

ul. Czackiego 15/17

00-043 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 14 sierpnia 2025 r. znak sprawy:
DRe.423.1.2.2025.3.PZ– lek Tevimbra

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 14 sierpnia 2025 r. znak sprawy: DRe.423.1.2.2025.3.PZ, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny:

- Tevimbra (tislelizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg,

GTIN: 08720598340280,

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.¹, niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

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

I Całość analiz

1. *Dotyczy aktualności przedstawionych analiz (prośba o uwzględnienie dodatkowych wytycznych praktyki klinicznej, rekomendacji finansowych, oraz dostosowanie analiz HTA do uzgodnionego programu lekowego).*

W analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono i szczegółowo opisano wszystkie istotne z punktu widzenia celu analizy dokumenty, w tym rekomendacje finansowe wydane przez zagraniczne agencje HTA, a także wytyczne praktyki klinicznej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, przeanalizowano zasadność uwzględnienia wskazanych przez Agencję dodatkowych źródeł danych, tj.: TSoTS / ASRO 2024 [1], JES 2023 [2], ASCO 2020 [3] oraz wytyczne Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka 2022 [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że wskazane przez Agencję wytyczne praktyki klinicznej, tj. TSoTS / ARSO 2024, JES 2023, ASCO 2020 stanowią zalecenia dla pacjentów z **operacyjnym** rakiem przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Oznacza to, że wyżej wymienione dokumenty nie opisują zaleceń dla populacji wnioskowanej, tj. chorych **z nieoperacyjnym**, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Z kolei, wytyczne opracowane przez Polską Grupę Badań nad Rakiem Żołądka opublikowane w 2022 roku formie konsensusu ekspertów stanowią zalecenia postępowania terapeutycznego dla raka żołądka, który jest oddzielną jednostką chorobową. W dokumencie źródłowym eksperci wskazują: „niniejszy konsensus, poza powyższymi stwierdzeniami, nie zajmuje się standardami postępowania w raku połączenia przełykowo-żołądkowego”, a jedyne informacje dotyczące raka połączenia przełykowo-żołądkowego określone w powyższym cytacie jako „powyższe stwierdzenia” obejmują ogólne wymagania dla ośrodków prowadzących leczenie raka żołądka oraz stwierdzenie, że ocena typu raka połączenia przełykowo-żołądkowego powinna zostać wykonana wg klasyfikacji Siewerta, co nie wpływa na proces formułowania wniosków. **W związku z powyższym uwzględnienie w APD wskazanych przez Agencję wytycznych praktyki klinicznej jest całkowicie nieuzasadnione, gdyż dotyczy innych populacji niż populacja objęta wnioskiem.**

Dodatkowo Wnioskodawca, odnosząc się do prośby Agencji o uwzględnienie w APD opublikowanych po dacie złożenia wniosku wytycznych praktyki klinicznej (NCCN [5]) oraz rekomendacji finansowej (G-BA 2025 [6]), dokonał odpowiednich uzupełnień. Należy jednak podkreślić że w nowej wersji wytycznych NCCN nie zmieniono zaleceń terapeutycznych dla wnioskowanej populacji a zatem dodanie nowej wersji wytycznych NCCN nie wpływa na wnioskowanie z analiz. Z kolei w rekomendacji refundacyjnej G-BA 2025 wskazano, że tislelizumab w porównaniu do niwolumabu nie przynosi dodatkowych korzyści terapeutycznych w populacji docelowej. Ocena ta jednak wynikała z faktu, iż w głównym badaniu klinicznym dla tislelizumabu (RATIONALE 302) zastosowano terapię porównawczą niezgodną z wytycznymi G-BA, a tym samym nieodpowiednią do oceny dodatkowej korzyści klinicznej tislelizumabu względem właściwego komparatora, tj. niwolumabu. **Podsumowując, wskazane przez Agencję dodatkowe źródła nie zmieniają wniosków zawartych w APD.**

W odniesieniu do prośby dotyczącej uwzględnienia w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów dla tislelizumabu pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia, dla populacji kwalifikowanej do leczenia, czasu

leczenia i badań wykonywanych w ramach programu, **uprzejmie informuję, że uzgodniony projekt programu lekowego nie wpływa na zakres analiz HTA.**

II Analiza kliniczna

2. *Dotyczy opisu technologii opcjonalnych (docetaksel, paklitaksel, irynotekan, fluorouracyl)*

Opis technologii opcjonalnych przedstawiony w APD dla komparatora obejmującego standardową chemioterapię (docetaksel, paklitaksel, irynotekan oraz fluorouracyl) jest w pełni zgodny Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.10.2023 r. w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA. W opisie tym uwzględniono wszystkie niezbędne informacje, w tym wyszczególniono wszystkie refundowane technologie opcjonalne oraz określono ich sposób i poziom finansowania. Szczegółowe dane zawarto w Rozdz. 8.3 i A.2 APD.

3. *Dotyczy informacji nt. przeglądu systematycznego badań pierwotnych*

W ramach przeszukania aktualizacyjnego dla komparatorów (przeszukanie 2) przeprowadzonego w dniu 17.03.2025 r. zidentyfikowano łącznie 19 pozycji bibliograficznych. Analiza tytułów i abstraktów (etap 1 selekcji doniesień) wskazała na brak pozycji kwalifikujących się do następnego etapu selekcji tj. analizy pełnych tekstów (etap 2). Z tego względu powody wykluczenia dla tych pozycji nie zostały przedstawione, gdyż te zgodnie z wymaganiami procesu opisu selekcji badań podawane są na etapie 2, tj. analizy pełnych tekstów. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że wszystkie informacje nt. procesu selekcji badań zostały zawarte w analizie klinicznej (AKL) i opisane z uwzględnieniem schematu PRISMA (AKL, Rysunek 2).

4. *Dotyczy opisu metodyki badania włączonego do przeglądu – RATIONALE-302*

Charakterystyka badania RATIONALE-302 przedstawiona w AKL spełnia wymagania opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24.10.2023 r. w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA a jej zakres został odpowiednio dostosowany do prezentowanych wyników. Mając jednak na uwadze prośbę Agencji poniżej przedstawiono informacje nt. odsetka pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w grupie chemioterapii.

W badaniu RATIONALE-302 do ramienia chemioterapii zrandomizowano łącznie 256 pacjentów, z czego 85 pacjentów przypisano do leczenia paklitakselem (33%), 53 do leczenia docetakselem (21%) oraz 118 do leczenia irynotekanem (46%).

III Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet

5. *Dotyczy przejmowania udziałów przez tislelizumab od komparatorów*

Udziały interwencji uwzględnionych w ramach przeprowadzonych analiz, a w szczególności założenia odnoszące się do rozpowszechnienia tislelizumabu w sytuacji podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji

preparatu Tevimbra® w analizowanej populacji docelowej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Raport TLI dla preparatu Tevimbra® został zakończony w lutym 2024 r, a wskazany w raporcie udział niwolumabu w analizowanej populacji wyniósł 20% (wartość określona na podstawie jednej opinii). (na podstawie jednej opinii). Niwolumab w analizowanej populacji docelowej (2. linia leczenia ESCC) finansowany jest w programie lekowym od listopada 2022 r. Niższy udział niwolumabu w populacji docelowej wskazany w raporcie TLI wynika najprawdopodobniej z wczesnego etapu refundacji niwolumabu w tym wskazaniu w momencie przekazywania opinii. Aktualna sytuacja kliniczna uległa zmianie i w konsekwencji niwolumab jest stosowany u ponad połowy pacjentów z analizowanej populacji. Niwolumab jako jedyny lek z grupy przeciwciał anti-PD1 finansowany w analizowanej populacji docelowej jest najprawdopodobniej leczeniem z wyboru w przypadku 2. linii leczenia ESCC, pozostałe opcje terapeutyczne stosowane są w przypadku braku możliwości zastosowania niwolumabu. Tislelizumab jest nowym lekiem z grupy przeciwciał anti-PD1, o zbliżonym profilu bezpieczeństwa do niwolumabu. Zatem pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia z zastosowaniem niwolumabu, nie będą również kwalifikować się do leczenia tislelizumabem.

[REDACTED]

[REDACTED]

IV Analiza ekonomiczna

6. *Dotyczy przeprowadzenia analizy podstawowej w oparciu o całą populację z badania RATIONALE-302*

W badaniu RATIONALE-302 przewagę stanowili pacjenci z Azji (404/512 pacjentów, 78%). Przeprowadzenie analizy w oparciu o dane dla niewielkiej grupy pacjentów (108 pacjentów) wiązałoby się z większą niepewnością przeprowadzonych ekstrapolacji. Należy podkreślić, że analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w której wnioskowanie również oparto na wynikach badania RATIONALE-302 z uwzględnieniem wszystkich pacjentów z badania. Dodatkowo w analizie klinicznej zaprezentowano szczegółowe analizy z badania RATIONALE-302 w podgrupach w zależności od regionu geograficznego wskazujące, że korzyści w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej były co najmniej porównywalne do korzyści w populacji azjatyckiej (OS: HR = 0,65 [0,43; 0,97] w populacji europejskiej vs HR = 0,73 [0,59; 0,89] w populacji azjatyckiej). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pomimo ograniczeń wynikających z wnioskowania na podstawie niewielkiej grupy pacjentów oraz wykazanych wyżej zbieżności w wynikach między populacją azjatycką a europejską/północnoamerykańską, w ramach analizy ekonomicznej przetestowano scenariusz

uwzględniający wyniki bez pacjentów z Azji. Dla żadnego z rozważanych porównań testowany scenariusz nie zmienił wniosków płynących z analizy (Tabela 1).

Tabela 1.
Zestawienie wyników analizy – scenariusz podstawowy (wyniki z uwzględnieniem całej populacji z badania) vs scenariusz ROW (wyniki bez uwzględnienia pacjentów z Azji)

Scenariusz	TIS			Komparator			TIS vs Komparator			ICUR ^a	ICER ^b
	Koszty całkow. [zł]	QALY	LY	Koszty całkow. [zł]	QALY	LY	ΔKoszty [zł]	ΔQALY	ΔLY		
DOC											
Podstawowy ROW											
PAC											
Podstawowy ROW											
IRI											
Podstawowy ROW											

a) QALY/zł
b) LY/zł

7. Dotyczy braku wystarczającego uzasadnienia przyjętych założeń

W odniesieniu do wartości użyteczności uwzględnionych w obliczeniach na podstawie polskich danych.

W otrzymanym piśmie omyłkowo wskazano stronę, na której powołano się na publikację Golicki 2019 [7] (str. 19). Publikacja Golicki 2019 jako źródło danych została wskazana na stronie 41 oraz 42 analizy ekonomicznej i została wykorzystana do wyznaczenia wartości bazowych użyteczności z badania RATIONALE-302 (wartości dostarczone przez Zamawiającego).

Na stronie 43 analizy ekonomicznej jako źródło danych dla korekty jakości życia o wiek pacjenta jako źródło podano publikacje Golicki 2021 [8].

Należy podkreślić, że badanie Golicki 2019 uwzględniono do wyznaczenia wartości bazowych użyteczności z uwzględnieniem norm polskich, natomiast dane z badania Golicki 2021 posłużyły jako dodatkowa korekta dla jakości życia ze względu na wiek uwzględniona w obliczeniach. Każdorazowo do wyznaczenia wartości użyteczności uwzględnionych w analizie posługiwano się najbardziej aktualnymi źródłami danych pozwalającymi na przeprowadzenie obliczeń.

W odniesieniu do daty odcięcia danych lub okresu obserwacji z badania RATIONALE-302, dla której przyjęto częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizie wykorzystano dane dla ostatniego dostępnego punktu odcięcia, tj. dla 28 XII 2022 r., przy czym warto zaznaczyć, że bez względu na przyjęty punkt odcięcia danych częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest podobna i nie ma wpływu na wyniki przeprowadzonych obliczeń.

W odniesieniu do danych z Informatora o umowach NFZ.

Wycenę punktu na podstawie danych z informatora NFZ wyznaczono jako iloraz zakontraktowanych kwot oraz liczby podpisanych kontraktów bez względu na województwo czy ośrodek (w obliczeniach uwzględniono dostępne dane dla wszystkich ośrodków/województw).

[REDACTED]

Scenariusz	TIS			Komparator			TIS vs Komparator			ICUR ^a	ICER ^b
	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ΔKoszty [zł]	ΔQALY	ΔLY		
	Docetaksel										
Podstawowy H	1000000	100000	100000	1000000	100000	100000	0	0	0	0	0
	Paklitaksel										
Podstawowy H	1000000	100000	100000	1000000	100000	100000	0	0	0	0	
	Irynotekan										
Podstawowy H	1000000	100000	100000	1000000	100000	100000	0	0	0	0	
	Niwolumab ^c										
Podstawowy	1000000	100000	100000	1000000	100000	100000	0	0	0	0	

Scenariusz	TIS			Komparator			TIS vs Komparator			ICUR ^a	ICER ^b
	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ΔKoszty [zł]	ΔQALY	ΔLY		
H											

a) zł/QALY

b) zł/LY

c) porównanie przeprowadzone w postaci analizy minimalizacji kosztów

V Analiza wpływu na budżet

10. Dotyczy odsetka pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym przyjętego w analizie

Dla wskazanego w piśmie odsetka (około 90% na podstawie EPAR dla leku Tevimbra) nie wskazano szczegółowych danych, na podstawie których wyznaczono cytowaną wartość.

Jak wskazano w analizie, odsetek pacjentów z nowotworem o typie płaskonabłonkowym wśród dorosłych pacjentów z rakiem przełyku określono w oparciu o dane odnalezione w przeprowadzonym systematycznym przeglądzie literatury. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 publikacji, w tym dwa źródła odnoszące się do danych polskich. Odnalezione dane wskazują, że odsetek nowotworów o typie płaskonabłonkowym różni się istotnie w poszczególnych regionach świata oraz samej Europy. W szczególności dane dla Polski, Europy Wschodniej oraz Środkowo Wschodniej wskazują na wyższy odsetek pacjentów z ESCC wśród pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu z innymi regionami. Odsetek ten dla Polski wynosi około 80% [9], dla Węgier około 64% [10], łącznie dla państw wchodzących w skład Europy Wschodniej oraz Środkowo Wschodniej 83% [11, 12], natomiast dla Holandii nie przekracza 53% [13, 14], a dla państw Europy Północnej, Południowej lub Zachodniej nie przekracza 70% [11, 12]. Dodatkowo analiza odnalezionych danych pod względem roku, którego dotyczy badanie wskazuje, że rozważany odsetek maleje w kolejnych latach. Mając na uwadze odnalezione dane i płynące z nich wnioski, w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet o odsetek pacjentów z ESCC wśród dorosłych pacjentów z nowotworem przełyku określono na podstawie danych polskich dla możliwie najnowszego okresu zbierania danych, tj. w oparciu o dane z publikacji Matz 2023 [9] dla lat 2010–2014 (79,5%). Przeprowadzono w tym zakresie analizy wrażliwości.

VI Źródła danych

11. Dotyczy wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD, aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanej populacji została opracowana w oparciu o [REDACTED]

Dodatkowo, według informacji zawartych w APD, jeden ekspert nie wyraził zgody na udostępnianie danych osobowych. **Wnioskodawca w oparciu o ustawę z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych**, Dz.U. 2018 poz. 1000, wraz z ustawą z dnia 21 lutego 2019 r. o zmianie niektórych ustaw

w związku z zapewnieniem stosowania rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych), Dz.U. 2019 poz. 730., **nie jest w stanie przychylić się do prośby Agencji w zakresie przekazania danych osobowych jednego z ekspertów biorących udział w ankiecie.**

W nawiązaniu do prośby, przedstawiono szczegółowe funkcje ekspertów wymienionych w APD:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wniosek złożono 31 marca 2025 r., zatem w momencie obowiązywania Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. na dzień 1 stycznia 2025r. Aktualne na dzień uzupełnienia minimalnych wymagań Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 17 czerwca 2025 r. zaczęło obowiązywać 1 lipca 2025 r., a więc po dacie złożenia analiz. W związku z powyższym należy uznać, że informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Bibliografia

1. Worrell SG, Goodman KA, Altorki NK, Ashman JB, Crabtree TD, Dorth J, Firestone S, Harpole DH, Hofstetter WL, Hong TS, Kissoon K, Ku GY, Molena D, Tepper JE, Watson TJ, i in. (2024) The Society of Thoracic Surgeons/American Society for Radiation Oncology Updated Clinical Practice Guidelines on Multimodality Therapy for Locally Advanced Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction. *Practical Radiation Oncology* 14(1):28–46.
2. Kitagawa Y, Ishihara R, Ishikawa H, Ito Y, Oyama T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawachi H, Kuribayashi S, Kono K, Kojima T, Takeuchi H, Tsushima T, i in. (2023) Esophageal cancer practice guidelines 2022 edited by the Japan Esophageal Society: part 2. *Esophagus* 20(3):373–389.
3. Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, Willett C, Stiles B, Sharma P, Tang L, Wijnhoven BPL, Hofstetter WL. (2020) Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *JCO* 38(23):2677–2694.
4. Richter P, Wallner G, Zegarski W, Sierżęga M, Kołodziejczyk P, Nasierowska-Guttmejer A, Kielan W, Murawa D, Wyrwicz L, Konopka K, Pach R, Stec R, Kukla M, Skoczylas T, Szczepanik A, i in. (2022) Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 7(5):381–388.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (version 3.2025). Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433> (28.8.2025).
6. IQWiG 2025. Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Tislelizumab (oesophageal squamous cell carcinoma, after previous therapy). Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1115/> (29.8.2025).
7. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
8. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
9. Matz M, Valkov M, Šekerija M, Luttman S, Caldarella A, Coleman MP, Allemani C, the CONCORD Working Group. (2023) Worldwide trends in esophageal cancer survival, by sub-site, morphology, and sex: an analysis of 696,974 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014 (CONCORD-3). *Cancer Communications* 43(9):963–980.
10. Tinusz B, Szapáry LB, Paládi B, Papp A, Bogner B, Hegedűs I, Bellyei S, Vincze Á, Solt J, Micsik T, Dunás-Varga V, Pályu E, Vass T, Schnabel T, Farkas N, i in. (2020) The Esophageal Adenocarcinoma Epidemic Has Reached Hungary: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Front. Oncol.* 10:541794.
11. Arnold M, Ferlay J, Berge Henegouwen MI van, Soerjomataram I. (2020) Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 69(9):1564–1571.
12. Morgan E, Soerjomataram I, Rungay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, Laversanne M, Ferlay J, Arnold M. (2022) The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology* 163(3):649-658.e2.
13. Putten M van, Vos-Geelen J de, Nieuwenhuijzen GAP, Siersema PD, Lemmens VEPP, Rosman C, Sangen MJC van der, Verhoeven RHA. (2018) Long-term survival improvement in oesophageal cancer in the Netherlands. *European Journal of Cancer* 94:138–147.
14. Al-Kaabi A, Baranov NS, Post RS van der, Schoon EJ, Rosman C, Laarhoven HWM van, Verheij M, Verhoeven RHA, Siersema PD. (2022) Age-specific incidence, treatment, and survival trends in esophageal cancer: a Dutch population-based cohort study. *Acta Oncologica* 61(5):545–552.