

1. Analiza problemu decyzyjnego

1.1. Rekomendacja G-BA 2025

Niemiecka agencja HTA (IQWiG) opublikowała po dacie złożenia wniosku tj. 18.06.2025 r. dokument, w którym oceniano dodatkową korzyść z leczenia tislelizumabem w populacji z płaskonabłonkowym rakiem przełyku w drugiej linii leczenia – G-BA 2025 [1].

Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez instytut IQWiG, niwolumab został uznany za odpowiednią terapię porównawczą dla tislelizumabu w rozważanej populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie. Uzasadnienie tego wyboru opiera się zarówno na dopuszczeniu niwolumabu do obrotu w tym wskazaniu, jak i na zaleceniach towarzystw naukowo-medycznych, które wskazują niwolumab jako preferowaną opcję terapeutyczną w określonych sytuacjach klinicznych.

Ocena dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu została przeprowadzona na podstawie wyników badania RATIONALE-302. Jednakże zastosowana w tym badaniu terapia porównawcza – chemioterapia – nie odpowiada terapii uznanej przez IQWiG za właściwą w kontekście niemieckiego systemu oceny technologii medycznych. W konsekwencji, dane z badania RATIONALE-302 nie pozwalają na wiarygodną ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu względem niwolumabu.

W związku z powyższym, nie udowodniono dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania tislelizumabu w leczeniu rozważanej grupy pacjentów w porównaniu do niwolumabu, wyłącznie ze względu na brak przedłożonych dowodów naukowych.

1.2. Uzgodniona wersja programu lekowego

Poniżej przedstawiono uzgodnioną wersję proponowanego programu lekowego B.58. (Tabela 1).

Tabela 1.

Proponowany program lekowy B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) – wersja uzgodniona

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
Indeks wykorzystanych skrótów: ESCC - ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i> , płaskonabłonkowy rak przełyku		
W programie finansuje się leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego lub jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego substancjami: 1) tislelizumab. Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) obejmuje: - leczenie tislelizumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych <i>platyny</i> (II linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, opartej na pochodnej <i>platyny</i> - progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia lub - progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii. Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie. 1. Kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej; - histologicznie potwierdzony: - rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG;	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. 2. Dawkowanie 2.1. tislelizumab w monoterapii Zalecana dawka tislelizumabu: 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie.	1. Badania przy kwalifikacji - badanie histologiczne w celu potwierdzenia określonego typu raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; - morfologia krwi z rozmazem; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczanie stężenia glukozy; - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; - oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; - oznaczenie poziomu sodu, potasu - oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej - oznaczenie poziomu fT4 i TSH; - test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; - elektrokardiografia (EKG); - badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej); - inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - morfologia krwi; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie stężenia glukozy - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; - oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; - oznaczenie stężenia sodu i potasu - oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej - oznaczenie wolnej T4 i TSH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZĘŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO		
5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 9) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 11) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		10) EKG Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 8 tygodni w zależności od sytuacji klinicznej. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: - całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, - stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), - całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu - gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; - uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; - przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
2. Czas leczenia w programie Leczenie <i>tislelizumabem</i> trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić: 12 tygodni w przypadku leczenia <i>tislelizumabem</i> w monoterapii 3. Kryteria wyłączenia - progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni;		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

2. Analiza kliniczna

2.1. Dodatkowe informacje do analizy klinicznej

Tabela 2.

Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach chemioterapii w badaniu RATIONALE-302 [2]

RATIONALE-302	Tislelizumab	Chemioterapia
Liczebność populacji (N)	256	256
Odsetek pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii, n/N (%)	0/256 (0)	85/256 (33)
Odsetek pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii, n/N (%)	0/256 (0)	53/256 (21)
Odsetek pacjentów leczonych irynotekanem w monoterapii, n/N (%)	0/256 (0)	118/256 (46)

Bibliografia

1. 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).
2. Shen L et al. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *JCO* 40(26):3065–3076.