



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Tevimbra (tislelizumab)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”**

**we wskazaniu: leczenie tislelizumabem w monoterapii
dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo
zaawansowanym lub przerzutowym rakiem
płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej
otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych
platyny (II linia leczenia)**

Analiza weryfikacyjna

DRe.423.1.2.2025

Data ukończenia: 25 września 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeOne Medicines Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (BeOne Medicines Poland Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o ,BeOne Medicines Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOC	Docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRI	Irynotekan
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	Niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAC	Paklitaksel
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review

PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIS	Tislelizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
5. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	53
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	55
6. Ocena analizy wpływu na budżet	57
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	57
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	57
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	59
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	59
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	60
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	62
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	64

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	66
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	69
10.	Źródła	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.06.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.741.2025.20.DWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”: *leczenie tislelizumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia).*

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

BeOne Medicines Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

Wnioskodawca

BeOne Medicines Poland Sp. z o.o.

ul. Tadeusza Czackiego 15/17

00-043 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tevimbra jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i dotyczy leczenia tislelizumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia).

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS							
Z RSS							

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

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15) to nowotwór złośliwy, którego najczęstszymi typami są rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak, stanowiące łącznie ponad 90% przypadków. Rak płaskonabłonkowy najczęściej rozwija się w części środkowej przełyku (50% przypadków).

Źródło: OT.4231.68.2022

Liczba zachorowań w Polsce w 2022 r. wyniosła ogółem ok. 1,3 tys. osób, w tym 1 078 mężczyzn i 291 kobiet. Pod względem umieralności, rak przełyku był na 13. miejscu wśród mężczyzn, zaś w grupie kobiet stanowił 25. przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Ogółem w 2022 r. z powodu raka przełyku zmarło w Polsce ok. 1,5 tys. pacjentów.

Źródło: KRN 2022

Rak płaskonabłonkowy przełyku przez długi czas przebiega bezobjawowo i zwykle rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym. Najczęstsze objawy to trudności w przełykaniu (dysfagia), niezamierzona utrata masy ciała i bolesne przełykanie (odynofagia). Rzadziej występują ból zamostkowy, chrypka, duszność czy kaszel. W zaawansowanej chorobie mogą pojawić się powiększone węzły chłonne, hepatomegalia, zajęcie opłucnej, a także przetoki przełykowo–oddechowe. Postęp nowotworu często prowadzi do niedożywienia i wyniszczenia.

Źródło: APD Wnioskodawcy

Choroba zwykle rozpoznawana jest w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 5-10%.

Źródło: OT.4231.68.2022

Liczebność wnioskowanej populacji

Według danych NFZ w latach 2022-2024 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C15 (nowotwór złośliwy przełyku) mieściła się w zakresie od 3 334 do 3 528 pacjentów. W roku 2025 (dane za okres do 25 czerwca) liczba rozpoznań wyniosła 2 245. Największą liczbę chorych stanowią chorzy z rozpoznaniem C15.1 (piersiowa część przełyku) oraz C15.9 (przełyk, nieokreślony), najmniejszą natomiast pacjenci z rozpoznaniem C15.3 (górna trzecia część przełyku).

Liczbę pacjentów w latach 2022-2025 w oparciu o dane NFZ w podziale na poszczególne podkody przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C15 (lata 2022-2025), źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 25.06.2025)

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10*	Lata			
	2022	2023	2024	2025**
C15	3 334	3 528	3 527	2 245
C15.0	443	477	493	304
C15.1	1 065	1 085	1 059	709
C15.2	342	379	389	279
C15.3	175	198	214	149
C15.4	317	303	315	201
C15.5	891	949	1 052	700
C15.8	660	712	735	462
C15.9	2 011	2 249	2 451	1 664

* C15 nowotwór złośliwy przełyku; C15.0 szyjna część przełyku; C15.1 piersiowa część przełyku; C15.2 brzuszna część przełyku; C15.3 górna trzecia część przełyku; C15.4 środkowa trzecia część przełyku; C15.5 dolna trzecia część przełyku; C15.8 zmiana przekraczająca granice przełyku; C15.9 przełyk, nie określony

** dane za okres: do 25 czerwca

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.58 w latach 2022-2025 w podziale na substancje czynne. W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.58 wyniosła łącznie (dla całego PL, niezależnie od substancji czynnej i linii leczenia) 1 601 osób.

Tabela 3 Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.58 w latach 2022-2025 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 25.06.2025)

Subst. czynna	2022	2023	2024	2025*
Ipilumab	-	11	65	46
Niwolumab	14	287	965	786
Pembrolizumab	-	100	165	106
Ramucyrumab	21	341	466	289
Trifluridine/tipiracil	-	54	168	65
Trastuzumab	233	104	-	-

* dane za okres: do 25 czerwca

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych wybranymi substancjami czynnymi (docetaksel, fluorouracyl, irynorekan, paklitaksel) w ramach katalogu chemioterapii w latach 2022-2025. Należy jednak zwrócić uwagę na brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były ww. substancje.

Tabela 4 Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. kodu ICD-10 C15 leczonych wybranymi substancjami czynnymi w ramach katalogu chemioterapii w latach 2022-2025 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 25.06.2025)

Subst. czynna	2022	2023	2024	2025*
Docetaksel	10	6	6	10
Fluorouracyl	103	207	327	196
Irynorekan	16	13	14	8
Paklitaksel	128	130	141	62

* dane za okres: do 25 czerwca

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w analizach Wnioskodawcy przyjęto niwolumab w monoterapii oraz chemioterapię standardową, zdefiniowaną jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej (docetaksel, paklitaksel, irynotekan). Wybór komparatorów jest zasadny i zgodny z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję dr. Wiesława Bala oraz z wytycznymi klinicznymi. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują, że monoterapia niwolumabem/pembrolizumabem/tislelizumabem stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego ESCC u pacjentów uprzednio leczonych systemowo z wykorzystaniem chemioterapii opartej o pochodne platyny. Wytyczne wśród preferowanych opcji wymieniają także taksany w monoterapii (paklitaksel, docetaksel) lub irynotekan w monoterapii lub skojarzeniu z fluorouracyłem, docetakselem lub cisplatyną. Z kolei dr Wiesław Bal w swojej opinii wskazał, że aktualnie we wnioskowanym wskazaniu stosowane są niwolumab, chemioterapia (docetaksel, paklitaksel i irynotekan) oraz leczenie objawowe.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię otrzymaną od dr. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert wskazał, że minimalną różnicą odczuwalną przez pacjenta związaną z przebiegiem lub nasileniem choroby jest wydłużenie PFS o 3 miesiące / wydłużenie OS o 6 miesięcy, natomiast jako istotne klinicznie punkty końcowe wymienił czas do progresji choroby (PFS), czas do zgonu spowodowanego rakiem płuca (cancer related OS) oraz jakość życia. Ponadto nie zidentyfikował żadnych potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii, czy też grup pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać/lub nie ze stosowania ocenianej technologii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie randomizowane (RATIONALE-302), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia tislelizumabem w porównaniu do standardu postępowania, tj. wyboru badacza między paklitakselem, docetakselem i irynotekaniem w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ESCC, z progresją nowotworu w trakcie lub po pierwszej linii leczenia systemowego.
- 4 opracowania wtórne (w tym 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Liu 2024, Yang 2024, Yang 2025 oraz [redacted]).
- 1 badanie randomizowane dla komparatora ATTRACTION-3, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii niwolumabem w porównaniu do standardu postępowania (tj. chemioterapii paklitakselem lub docetakselem) u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym ESCC, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja chemioterapii opartej o pochodne platyny i fluoropirymidynę.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu z niwolumabem, odnaleziono natomiast 2 badania randomizowane (RATIONALE-302 i ATTRACTION-3) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, poprzez wspólne ramię referencyjne, jakim była chemioterapia. Z uwagi na rozbieżności charakterystyk wyjściowych populacji między badaniami RATIONALE-302 i ATTRACTION-3 oraz inne ograniczenia, przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji metodą STC¹.

Dla badania RATIONALE-302 przedstawiono dane z dwóch punktów odcięcia (cut-off), tj. 1 grudnia 2020 r. – analiza końcowa oraz 28 grudnia 2022 r. – analiza zaktualizowana. W przypadku obydwu punktów odcięcia mediany okresu leczenia wynosiły 82 dni dla tislelizumabu oraz 45,5 dnia dla chemioterapii. Z kolei mediany okresu obserwacji obejmowały okres 8,5 mies. dla tislelizumabu (9,26 mies. dla subpopulacji europ. / płu. am.) i 5,8 mies. dla chemioterapii.

W badaniu RATIONALE-302 wykazano IS wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących tislelizumab w porównaniu do leczonych chemioterapią (HR z/bez stratyfikacji). Mediana OS wyniosła 8,6 mies. w grupie interwencji i 6,3 mies. w grupie kontrolnej. W podgrupie pacjentów pochodzenia

¹ [redacted]

Europejskiego/północnoamerykańskiego uzyskane wyniki w zakresie OS były spójne z wynikami analizy w populacji ITT. Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie rodzaju zastosowanej chemioterapii w ramieniu kontrolnym, rasy i pochodzenia, wieku, płci, stanu sprawności wg ECOG.

Przeprowadzone analizy w podgrupach potwierdziły, że status ekspresji PD-L1, nie miał wpływu na skuteczność tislelizumabu (p dla interakcji 0,223 dla kategorii TAP $\geq 10\%$, $< 10\%$ i nieznana ekspresja PD-L1). Natomiast w przypadku pacjentów z TAP $\geq 10\%$ i $< 10\%$ p dla interakcji wyniosło 0,037, co wskazuje na to, że obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie statusu PD-L1: w populacji z ekspresją PD-L1 $< 10\%$ obserwowano mniejsze korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy obiema grupami w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), zarówno w populacji ITT (1,6 mies. dla TIS vs. 2,1 mies. dla CHT), jak i w przypadku analizy dla podgrupy w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej (2,3 mies. vs. 2,7 mies.)

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) występowały znamienne częściej w grupie pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu z grupą chemioterapii. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w odniesieniu do CR i SD. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię. W podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego uzyskana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Zastosowanie tislelizumabu wiązało się z IS poprawą jakości życia mierzoną kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w porównaniu do chemioterapii w zakresie ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL) i zmęczenia w 12. i 18. tyg. leczenia oraz funkcjonowania fizycznego i zmęczenia w 18. tyg. Różnicę IS na korzyść TIS odnotowano także w domenie jedzenia w 18 tyg. oraz refluksu w 12 tyg. (kwestionariusz EORTC-QLQ-OES18) oraz na skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-5L w 18. tyg. W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tislelizumabem a chemioterapią w zakresie zmiany jakości życia.

Czas do pogorszenia jakości życia był istotnie dłuższy w grupie tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w domenie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz dla refluksu w kwestionariuszu EORTC-QLQ-OES18.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu RATIONALE-302 stosowanie tislelizumabu wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia TEAE ≥ 3 . stopnia, TEAE prowadzących do zaprzestania leczenia, TEAE prowadzących do modyfikacji dawki oraz zgonów ogółem. Również częstość zdarzeń sklasyfikowanych jako związane z leczeniem była istotnie niższa w grupie tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w zakresie TRAE ogółem i stopnia ≥ 3 . stopnia, TRAE prowadzących do zaprzestania leczenia i modyfikacji dawki.

Terapia tislelizumabem związana była też z istotnie częstszym występowaniem zdarzeń specjalnego zainteresowania (głównie o pochodzeniu immunologicznym) ogółem i w stopniu ≥ 3 , w tym w szczególności niedoczynności tarczycy oraz zapalenia płuc o podłożu immunologicznym.

W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej znamienne rzadziej w grupie TIS vs. CHT występowały TRAE ogółem (w tym ≥ 3 . stopnia), TEAE/TRAE prowadzące do modyfikacji dawki.

Wśród poszczególnych TEAE w ramieniu TIS IS częściej niż w ramieniu CHT występowała niedoczynność tarczycy, wzrost AST oraz dysfagia ≥ 3 . stopnia, natomiast IS rzadziej niż w ramieniu CHT występowały nudności, biegunka (w tym ≥ 3 . stopnia), wymioty, spadek liczby białych krwinek (w tym ≥ 3 . stopnia), spadek liczby neutrofilów (w tym ≥ 3 . stopnia), zmniejszenie apetytu, złe samopoczucie, anemia, leukopenia (w tym ≥ 3 . stopnia), neutropenia (w tym ≥ 3 . stopnia), łysienie, spadek liczby limfocytów (w tym ≥ 3 . stopnia).

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem IS częściej w grupie TIS vs. CHT występował wzrost stężenia AST i niedoczynność tarczycy, natomiast pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane TRAE (w tym ≥ 3 stopnia) występowały IS rzadziej w ramieniu TIS vs. CHT.

W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej znamienne rzadziej w grupie TIS vs. CHT występowały biegunka, spadek apetytu, nudności, anemia, zaparcia, neutropenia, łysienie.

Wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI) pojawiających się po leczeniu IS częściej w grupie TIS vs CHT występowały AESI ogółem i ≥ 3 . stopnia, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

Wśród ograniczeń AKL należy wskazać przewagę pacjentów pochodzenia azjatyckiego (80%) w badaniu klinicznym dla tislelizumabu (RATIONALE-302), co może wynikać z częstszego występowania ESCC w tej grupie rasowej i etnicznej oraz brak zaślepienia. Ponadto w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu względem niwolumabu we wnioskowanej populacji, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. W trakcie trwania prac nad opracowywaniem finalnych wyników RATIONALE-302 reklasyfikowano część pacjentów pod względem statusu ekspresji PD-L1 na „niemożliwy do oceny”, co doprowadziło do pewnych rozbieżności w liczbie pacjentów i uzyskanych wynikach dla analizowanych punktów odcięcia ekspresji PD-L1 w poszczególnych publikacjach. W populacji z ekspresją PD-L1 $<10\%$ obserwowano mniejsze numeryczne korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$, jednak należy zauważyć, że wskazanie rejestracyjne obejmuje wszystkich pacjentów z ESCC, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca powołując się na wyniki analizy klinicznej, dla porównania wnioskowanej technologii względem [REDAKTOWANE] przeprowadził analizę kosztów-użyteczności, natomiast dla porównania z [REDAKTOWANE] zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wskazując, iż wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym ([REDAKTOWANE]), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano 17-letni horyzont czasowy.

Wyniki CMA wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie tislelizumabu z perspektywy NFZ generuje [REDAKTOWANE] wydatki w porównaniu do leczenia [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu RSS i o 155 801 PLN przy braku RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tislelizumabu w miejsce [REDAKTOWANE]

Przy uwzględnieniu RSS oszacowana wartość parametru ICUR dla porównania [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] wyniosła odpowiednio [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła odpowiednio 536 430 PLN/QALY, 496 426 PLN/QALY oraz 456 061 PLN/QALY. Wartości ICUR w wariancie z RSS dla porównania [REDAKTOWANE] oraz w wariancie bez RSS dla porównania TIS [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W przypadku wariantu z RSS dla porównania tislelizumab vs [REDAKTOWANE] wartość parametru ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę TIS nad CHT w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. W przypadku porównania TIS vs [REDAKTOWANE], cena określona w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji odpowiada cenie zbytu netto, przy której koszty porównywanych terapii są równe.

Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto i wynoszą w wariancie z / bez RSS [REDAKTOWANE]. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Tevimbra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania [REDAKTOWANE] wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie z / bez RSS. Wartość ta jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Żaden z przyjętych parametrów analizy wrażliwości dla porównania TIS vs [REDAKTOWANE] oraz TIS vs [REDAKTOWANE] nie powoduje zmiany wnioskowania. W przypadku porównania TIS vs [REDAKTOWANE] przyjęcie [REDAKTOWANE]

Przeprowadzono walidację modelu: wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji. Wartości QALY w modelu Wnioskodawcy, w wyniku przyjęcia wartości stóp dyskontowych oraz horyzontu czasowego prezentowanych w odnalezionych publikacjach są [REDAKTOWANE] w 6 na 8 odnalezionych źródłach. Wnioskodawca wskazał, że różnice

te wynikają m.in. z zastosowania odmiennej struktury modelu (model Markowa vs model PSM), innych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz odmiennego sposobu modelowania krzywych przeżycia.

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać przyjęty [REDAKTOWANE] horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował 17-letni. Z uwzględnieniem RSS, przyjęcie krótszego horyzontu czasowego wiązało się [REDAKTOWANE] oraz w przypadku porównania TIS vs [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niemniej jednak, zastosowanie tak [REDAKTOWANE] horyzontu czasowego może nie w pełni odzwierciedlać rzeczywiste rokowania pacjentów z ESCC, ponieważ odsetek 5-letnich przeżyć oceniany jest na 5–10%, a w przypadku przerzutów odległych 3-letnie przeżycia nie przekraczają 10%.

Wyniki obliczeń własnych Agencji, w których przyjęto [REDAKTOWANE] wskazują, że koszt leczenia preparatem Tevimbra jest o [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przypadku komparatora dodatkowego, dla którego przyjęto ceny zgodnie z danymi z komunikatu DGL za okres od stycznia do czerwca 2025 r., tj. chemioterapii uwzględniającej docetaksel, paklitaksel oraz irynotekan, [REDAKTOWANE] względem oszacowań przeprowadzonych przez Wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet oszacował prognozowane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tevimbra (tislelizumab, TIS) w 2-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2026 – grudzień 2027).

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca wykorzystał dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) na lata 2022-2026 i Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych (BASiW), danych literaturowych [REDAKTOWANE] Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących lek Tevimbra w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Tevimbra w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi wzrost wydatków płatnika o ok. 1,33 mln PLN w I. roku i o ok. 3,77 mln PLN w II. roku refundacji (bez uwzględnienia RSS) oraz [REDAKTOWANE] (z uwzględnieniem RSS).

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów: populacyjnych, udziałów leków, charakterystyki populacji, dawkowania, parametrów dot. kolejnej linii leczenia, danych kosztowych i parametrów dot. efektywności. W wariancie uwzględniającym RSS scenariuszem, który najbardziej wpływa na [REDAKTOWANE]

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] skutkuje [REDAKTOWANE] kosztów inkrementalnych [REDAKTOWANE] w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej. Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Według pozyskanych danych NFZ w latach 2022-2024 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C15 (nowotwór złośliwy przełyku) mieściła się w zakresie od 3 334 do 3 528 pacjentów. W roku 2025 (dane za okres do czerwca 2025 r.) liczba rozpoznań wyniosła 2 245. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów w zależności od linii leczenia i zaawansowania choroby. Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję

– dr n. med. Wiesław Bal (KW w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał natomiast na [] liczebność populacji docelowej, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię (400 pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, z czego ok. 100 pacjentów będzie stosować lek Tevimbra pod objęciem go refundacją) – co daje wartość [] kolejno w I. i w II. roku analizy. Liczebność populacji oszacowaną przez eksperta należy traktować jako wariant [] oszacowań populacji.

W zakresie przejęcia rynku przez tislelizumab wnioskodawca wykorzystał założenia przedstawione w ramach []. Wnioskodawca przyjął, że lek Tevimbra osiągnie docelowe [] udziałów w II. roku refundacji, a udziały przejmować będzie [] od niwolumabu. [] założenie przedstawił ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję: dr n. med. Wiesław Bal, który w swojej opinii wskazał, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej TIS [] (przejęcie udziałów rynku z 30% na 15%). Refundacja TIS nie wpłynie natomiast na udziały chemioterapii oraz leczenia objawowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał na niejasność zapisu w części *Kryteria kwalifikacji* do PL: „chorzy, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia)”.

W jego ocenie nie jest jasne, czy w zamyśle ustawodawcy kryterium to obejmuje również pacjentów *leczonych chemioradioterapią z udziałem pochodnych platyny. Potencjalnie tacy chorzy spełnialiby wskazane kryterium.* Jeżeli jednak nie było to intencją, zapis należałoby *chyba doprecyzować*, wskazując jednoznacznie, że chodzi o *leczenie pochodnymi platyny stosowane w chorobie przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej.*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

PBAC wydał rekomendację pozytywną, uznając tislelizumab za klinicznie równoważny niwolumabowi i dopuszczając refundację na podstawie analizy minimalizacji kosztów.

HAS wydał rekomendację negatywną, wskazując, że badanie RATIONALE-302, w którym tislelizumab porównywano wyłącznie z chemioterapią, nie odzwierciedlało aktualnej praktyki klinicznej we Francji (immunochemioterapia w pierwszej linii). W efekcie nie można było ocenić skuteczności leku u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali już immunoterapię.

G-BA nie stwierdził dodatkowej korzyści klinicznej tislelizumabu. Choć niwolumab został uznany za właściwy komparator, wnioskodawca przedstawił wyłącznie wyniki badania RATIONALE-302 (tislelizumab vs. chemioterapia), co uniemożliwiło rzetelną ocenę względem standardu leczenia.

Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tevimbra (tislelizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280
Kod ATC	L01FF09
Droga podania	Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych (ang. cell-based assays) w warunkach in vitro.</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<i>Leczenie tislelizumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia).</i> <i>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, opartej na pochodnej platyny:</i> a) <i>progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia;</i> b) <i>progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii. Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie.</i> Kryteria kwalifikacji (dot. leczenia tislelizumabem): 1) <i>wiek 18 lat i powyżej;</i> 2) <i>histologicznie potwierdzony:</i> - <i>rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym - dotyczy leczenia tislelizumabem w monoterapii;</i> 3) <i>możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</i> 4) <i>sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG;</i> 5) <i>brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;</i> 6) <i>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</i> 7) <i>brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</i> 8) <i>nieobecność objawowych przerzutów do OUN;</i> 9) <i>nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającego aktywnego leczenia immunosupresyjnego;</i> 10) <i>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;</i> 11) <i>nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</i> 12) <i>zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</i> 13) <i>wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</i> <i>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</i> <i>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.</i>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<i>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r.</i>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u><i>Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</i></u> <i>Produkt leczniczy Tevimbra, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym OSCC, wykazującym wynik TAP na poziomie $\geq 5\%$.</i> <i>Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub OSCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</i> <u><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</i></u>

	Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono: • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub • NDRP z przerzutami. Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono: • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub • NDRP z przerzutami. Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapię celowaną przed podaniem tislelizumabu. <u>Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP)</u> Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z etopozydem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca. <u>Gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. gastric or gastroesophageal junction, G/GEJ)</u> Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ) HER-2-ujemnym, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z wynikiem dodatnim w obszarze guza (ang. Tumor Area Positivity score, TAP) $\geq 5\%$. <u>Rak jamy nosowo-gardłowej (ang. nasopharyngeal carcinoma, NPC)</u> Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym NPC.
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Plan zarządzania ryzykiem.

Źródło: ChPL Tevimbra (data aktualizacji: 16.09.2025 r.); Projekt PL B.58.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 02.09.2025 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. II. linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny:

- o Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>;
- o Narodowy Instytut Onkologii (NIO); <https://nio.gov.pl/>;
- o National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/>;
- o European Society of Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>;
- o Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); <https://www.dgho.de/>;

Korzystano również z wyszukiwarki google.

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 15.09.2023 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN ver.3 2025 (Edycja Polska) <u>Źródło finansowania:</u>	Terapie stosowane w leczeniu II lub kolejnych linii płaskonabłonkowego raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (zależne od wcześniejszego leczenia i stanu sprawności): - preferowane interwencje:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	- gdy nie stosowano wcześniej terapii inhibitorem punktów kontrolnych lub nie doszło do progresji choroby w trakcie leczenia inhibitorem: - niwolumab (kat. 1); - pembrolizumab dla PD-L1 CPS ≥ 10 (kat. 1); tislelizumab (kat. 1); - docetaksel (kat. 1) - pakiitaksel (kat. 1); - irynotekan (kat. 1); - fluorouracyl* i irynotekan (kat. 2A) * Leukoworyna jest wskazana w niektórych schematach opartych na fluorouracylu. W zależności od dostępności, schematy te mogą być stosowane z leukoworyną lub bez niej. Kapecytabina nie może być stosowana zamiennie z fluorouracylem w schematach zawierających irynotekan - inne rekomendowane interwencje: - irynotekan i cisplatyna (kat. 2A); - docetaksel i irynotektan (kat. 2B); - przydatne w określonych sytuacjach: - entrectynib, larotrectinib lub repotrectinib* dla guzów z fuzją genu NTRK (kat. 2A); * repotrectinib może być stosowany u pacjentów, u których choroba postępowała w trakcie wcześniejszej terapii skierowanej na NTRK; - stosowane wyłącznie, gdy nie prowadzono wcześniej terapii inhibitorem punktów kontrolnych lub nie doszło do progresji choroby w trakcie leczenia inhibitorem: - pembrolizumab dla guzów MSI-H / dMMR (kat. 2A); - niwolumab i ipilimumab dla guzów MSI-H / dMMR (kat. 2A); - dostarlimab* dla guzów MSI-H / dMMR (kat. 2A); * dostarlimab jest przeznaczony dla pacjentów, u których choroba postępuje po wcześniejszej terapii (która nie obejmowała inhibitora punktów kontrolnych, takich jak PD-1i, PD-L1i czy CTLA-4i) i którzy nie mają innych satysfakcjonujących opcji leczenia. Pacjenci leczeni wcześniej immunoterapią nie kwalifikują się do leczenia dostarlimabem. - pembrolizumab dla guzów TMB-H ≥ 10 mutacji/megabaza (kat. 2A); - dabrafenib i trametynib dla guzów z mutacją BRAF V600E (kat. 2A); - selperkatynib dla guzów z fuzją genu RET (kat. 2A). Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1 - na podstawie wysokiej jakości dowodów (≥ 1 randomizowane badanie fazy III lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A - na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B - na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN ($\geq 50\%$, ale $< 85\%$ poparcia panelu ekspertów), że interwencja jest właściwa. Kategoria 3 - na podstawie dowodów dowolnego poziomu istnieje znacząca niezgodność w NCCN co do tego, czy interwencja jest właściwa. Kategorie preferencji NCCN: Preferowana interwencja - interwencje oparte na wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, gdy to możliwe, na dostępności cenowej. Inne rekomendowane interwencje - interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne, oparte na mniej dojrzałych danych lub istotnie mniej opłacalne przy podobnych wynikach. Przydatne w określonych sytuacjach - inne interwencje, które mogą być stosowane u wybranych grup pacjentów (zdefiniowanych w ramach rekomendacji). Wszystkie rekomendacje są uważane za właściwe.
ESMO 2022/2025 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> ESMO <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów	ESMO 2025 (aktualizacja rekomendacji z 2022 r.) W wyniku aktualizacji rekomendacji ESMO z 2022 r. dodano zapis dot. stosowania tislelizumabu w ramach II i kolejnych linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku. <u>Druga i kolejne linie leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (SCC):</u> tislelizumab [I, A; ESMO-MCBS: 4 pkt] lub niwolumab zalecany jest w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku leczonych wcześniej chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie [I, A; ESMO-MCBS: 3 pkt.]; - tam, gdzie jest zatwierdzony, pembrolizumab może być opcją dla pacjentów z wcześniej leczonym SCC, którzy nie otrzymywali immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych w pierwszej linii oraz mają PD-L1 CPS ≥ 10 [I, A; ESMO-MCBS: 3 pkt; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Chemioterapia taksanem lub irynotekanem może być rozważona u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, wcześniej leczonych chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie i/lub niwolumabem lub pembrolizumabem [II, B]. <u>Poziom dowodów:</u> I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. II – Dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> A – Silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem czy wadami (działania niepożądane, koszty itp.), zastosowanie opcjonalne. D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane. E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące szkodliwe skutki, nigdy niezalecane. ESMO-MCBS (ang. European Society for Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale) to narzędzie opracowane przez ESMO, które ocenia jak dużą korzyść kliniczną przynosi dana terapia przeciwnowotworowa.²
DGHO 2024 (Niemcy)	Leczenie raka płaskonabłonkowego przełyku w stadium IV (rak przerzutowy) Przy planowaniu chemioterapii należy uwzględnić stan ogólny pacjenta (performance status) i istotne choroby współistniejące, preferencje pacjenta oraz toksyczność planowanej terapii. Resekcja guza pierwotnego nie poprawia rokowania w sytuacji choroby przerzutowej. U pacjentów z guzami PD-L1 ujemnymi (TPS < 1) standardem jest chemioterapia skojarzona cisplatyną i 5-FU. Dodanie przeciwciała anti-EGFR (panitumumabu) nie poprawia odsetka odpowiedzi. U pacjentów z guzami PD-L1 dodatnimi można zastosować chemioterapię w skojarzeniu z inhibitorem punktów kontrolnych (ICI) albo samą immunoterapię z zastosowaniem podwójnej blokady punktów kontrolnych. Mimo braku danych porównawczych, prawdopodobnie równie skuteczną terapią skojarzoną, którą można rekomendować zamiast cisplatyny/5-FU ze względu na mniejszą toksyczność, jest FOLFOX (kwas folinowy, fluorouracyl – 5-FU, oksaliplatyna). Kapecytabina rzadko zastępuje 5-FU w raku przełyku z uwagi na częste występowanie dysfagi. Druga linia leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku w stadium IV – dot. pacjentów bez wcześniejszego leczenia inhibitorami punktów kontrolnych: - jeśli progresja choroby >3 mies. od otrzymania I linii należy rozważyć powtórzenie I linii leczenia lub zastosować niwolumab lub tislelizumab; - jeśli progresja choroby ≤3 mies. od otrzymania I linii należy rozważyć zastosowanie niwolumabu lub tislelizumabu. Po progresji choroby (III linia leczenia) na inhibitorach punktów kontrolnych zaleca się stosowanie taksanów lub najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

² <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Algorithm for the treatment of stage IV squamous cell carcinoma of the esophagus Legend: Therapy with non-curative intention ¹ Combined score from tumor cells and immune cell infiltrate ² Indicates the ratio of PD-L1-positive stained tumor cells in relation to all vital tumor cells (%) ³ Fluoropyrimidine (5-fluorouracil plus folinic acid or capecitabine) ⁴ progressive disease ⁵ best supportive care <i>Rysunek 1 Schemat leczenia raka płaskonabłonkowego przełyku w stadium IV.</i>

Skróty: NCCN – National Comprehensive Cancer Network ; ESMO – European Society for Medical Oncology; SCC – rak płaskonabłonkowy; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci – 1; PD – choroba progresywna; CPS – łączny wynik pozytywny; NTRK – neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa; MSI-H / dMMR - zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoka niestabilność mikrosatelitarną; TMB-H - wysoki obciążenie mutacyjne nowotworu tj. ≥10 mutacji na 1 mln par zasad DNA; TPS - wskaźnik proporcji guza stosowany w onkologii do określenia ekspresji białka PD-L1 w komórkach nowotworowych; PS – stan ogólny pacjenta

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- niwolumab w monoterapii oraz - chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej (docetaksel, paklitaksel, irynotekan)	TAK	Ze względu na fakt, iż kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w programie są zbliżone do wnioskowanego wskazania, monoterapia niwolumabem będzie stanowiła główny komparator dla tislelizumabu w analizach HTA. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia niwolumabem w ramach programu B.58, leczeniem z wyboru pozostaje chemioterapia. Zgodnie z wytycznymi, dostępnymi publicznie danymi nt. aktualnej praktyki klinicznej oraz opiniami ekspertów (Rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.) w II linii leczenia ESCC we wnioskowanym wskazaniu (wobec braku możliwości zastosowania niwolumab) wykorzystywane są wyłącznie taksany w monoterapii (paklitaksel, docetaksel) i irynotekan w monoterapii. (...) Inne terapie finansowane w ramach katalogu chemioterapii w ogólnym wskazaniu leczeniu raka przełyku (ICD-10: C15) zostały wykluczone z grona komparatorów z uwagi na fakt, iż nie posiadają rejestracji oraz nie są zalecane przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, a związku z tym jeżeli są stosowane, to najpewniej w przypadku innych podtypów histologicznych raka przełyku.	Wybór komparatorów jest zasadny i zgodny z opinią eksperta klinicznego dr. Wiesława Bala oraz z wytycznymi klinicznymi.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca, w oparciu o przegląd systematyczny literatury, przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS, Tevimbra) w monoterapii, w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dla tislelizumabu, dla komparatora zdefiniowano inne kryteria, szczegóły str. 13 AKL)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</i>	<i>Inna niż zdefiniowana.</i>	-
Interwencja	<i>Tislelizumab (Tevimbra) w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z ChPL.</i>	<i>Inna niż zdefiniowana.</i>	-
Komparatory	- niwolumab w monoterapii (NIV) w dawkowaniu zgodnym z ChPL, - chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego</i>	<i>Inne niż zdefiniowane.</i>	W przypadku niwolumabu komparator określono jako dowolny.
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - odpowiedź na leczenie (ORR), - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), - jakość życia, - bezpieczeństwo	<i>Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników.</i>	-
Typ badań	- Badania randomizowane - Badania nierandomizowane - Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej bezpośrednio porównujące interwencję z komparatorami - Przeglądy systematyczne - Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	- Opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady) - Przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktu - Przeglądy systematyczne, w których wyniki i wnioski odnosiły się do różnych przeciwciał anty-PD1 rozpatrywanych łącznie	Nie poszukiwano badań jednoramiennych. W przypadku niwolumabu poszukiwano tylko badań RCT.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	-	-	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library, a także w rejestrach badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17.03.2025 r.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie randomizowane (RATIONALE-302), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia tislelizumabem w porównaniu do standardu postępowania, tj. wyboru badacza między paklitakselem, docetakselem i irynotekanem w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ESCC, z progresją nowotworu w trakcie lub po pierwszej linii leczenia systemowego.
- 4 opracowania wtórne (w tym 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Liu 2024, Yang 2024, Yang 2025 oraz [redacted] porównanie pośrednie metodą STC [redacted]).
- 1 badanie randomizowane dla komparatora ATTRACTION-3, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii niwolumabem w porównaniu do standardu postępowania (tj. chemioterapii paklitakselem lub docetakselem) u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym ESCC, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja chemioterapii opartej o pochodne platyny i fluoropirymidynę.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu z niwolumabem, odnaleziono natomiast 2 badania randomizowane (RATIONALE-302 i ATTRACTION-3) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, poprzez wspólne ramię referencyjne, jakim była chemioterapia. Z uwagi na rozbieżności charakterystyk wyjściowych populacji między badaniami RATIONALE-302 i ATTRACTION-3 oraz inne ograniczenia, przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji metodą STC³ i zestawienia jakościowe wyników (przedstawione w rozdz. A.6 AKL wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 22.09.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka badania RATIONALE-302 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe						
RATIONALE-302 Ajani 2024 Źródło finansowania: BeiGene.	Wieloośrodkowe, prowadzone w 11 krajach, randomizowane, niezaślepiione badanie kliniczne fazy III Hipoteza: superioriy Okres leczenia: mediany okresu leczenia wynosiły 82 dni dla tislelizumabu oraz 45,5 dnia dla chemioterapii. Mediany okresu obserwacji: obejmowały okres 8,5 mies. dla tislelizumabu (9,26 mies. dla subpopulacji europ. / pln. am.) i 5,8 mies. dla chemioterapii. Analiza wyników: - Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, intent to treat), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania zgodnie z randomizacją, niezależnie od otrzymania badanego lek; drugorzędowo analiza w populacji PD-L1+, tj. u pacjentów z wynikiem ekspresji PD-L1 vCPS ≥10%⁴; analiza per protocol, tj. u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie mieli żadnych krytycznych odstępstw od protokołu, które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa - Bezpieczeństwo: analiza SAS (safety analysis set), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku w ramionach zgodnych z faktycznie otrzymanym leczeniem <i>Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją wg regionu (Azja [z wyłączeniem Japonii] vs Japonia vs USA/UE), stanu sprawności ECOG PS (0 vs 1) i chemioterapii wybranej przez badacza (PAC vs DOC vs IRI).</i> Utrata z badania, n/N (%): <table><tr><th>Powód</th><th>TIS</th><th>CH</th></tr><tr><td>choroba progresywna</td><td>69%</td><td>52%</td></tr></table>	Powód	TIS	CH	choroba progresywna	69%	52%	Grupa badana (n=256): tislelizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 21 dni (256) Grupa kontrolna (n=256): schemat leczenia zależny od decyzji badacza tj. paklitaksel (n=85), docetaksel (n=53) lub irynotekan (n=118). Paklitaksel podawano dożylnie w dawce 135–175 mg/m² co 21 dni lub wg lokalnych wytycznych w dawce 80–100 mg/m² raz na tydzień lub w przypadku Japonii – dożylnie dnia 1., 8., 15., 22., 29., i 36. cyklu 36-dniowego, z zachowaniem tygodniowej przerwy między cyklami. Docetaksel stosowano co 21 dni, dożylnie w dawce 75 mg/m² (w Japonii 70 mg/m²). Irynotekan – dożylnie 1. i 8. dnia co 21 dni, w dawce 125 mg/m².	Kryteria włączenia (wybrane): - wiek ≥18 lat; - potwierdzony histologicznie ESCC; - progresja nowotworu w trakcie lub po I linii leczenia systemowego w przypadku zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego ESCC (pacjenci z progresją choroby, która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu ≤6 mies. od zaprzestania leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego (chemioterapia lub chemioradioterapia) kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów; jedną linię leczenia należy rozumieć jako okres leczenia rozpoczynający się od podania pierwszego leku w schemacie i kończący się progresją choroby – w sytuacji zmiany chemioterapii z powodu toksyczności linia leczenia pozostaje taka sama); - ≥1 zmiana mierzalna / możliwa do oceny wg kryteriów RECIST v1.1 w ciągu 28 dni przed randomizacją (zmiany uprzednio napromieniane można uznać za mierzalne, jeśli istnieją dowody na progresję choroby po zakończeniu radioterapii; - ECOG 0–1 przed randomizacją; - adekwatne funkcjonowanie narządów w oparciu dane laboratoryjne w pozyskane na 14 dni przed randomizacją, tj.: bezwzględna liczba neutrofilii ≥1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi ≥100 000 komórek/mm³, hemoglobina ≥9 g/dl lub ≥5,6 mmol/l, estymowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ≥30 ml/min/1,73 m², bilirubina całkowita ≤1,5 x GGN (lub <3 x GGN u pacjentów z zespołem Gilberta), czas protrombinowy lub znormalizowany czas protrombinowy ≤1,5 x GGN, aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa ≤2,5 x GGN (lub ≤5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby); - pacjenci z nieaktywnym / bezobjawowym, przewlekłym lub aktywnym HBV – DNA HBV <500 IU/ml (lub 2500 kopii/ml) podczas skringingu - pacjenci z wykrywalnym RNA HCV i którzy są leczeni przeciwwirusowo w trakcie skringingu, powinni kontynuować leczenie przeciwwirusowe w trakcie trwania badania; - efektywna metoda antykoncepcji podczas badania i przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce tislelizumabu oraz 180 dni po ostatniej dawce chemioterapii;	I-rzędowy punkt końcowy: OS w populacji ITT, II-rzędowe punkty końcowe: OS dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 TAP ≥10%, PFS w ocenie badacza, ORR (CR+PR) w ocenie badacza, DOR w ocenie badacza, jakość życia, bezpieczeństwo.
Powód	TIS	CH								
choroba progresywna	69%	52%								

	potwierdzona radiograficznie				Kryteria wykluczenia (wybrane): - pacjenci niekwalifikujący się do leczenia żadną z metod chemioterapii z protokołu; - otrzymanie ≥ 2 wcześniejszych linii leczenia systemowego z powodu zaawansowanego / przerzutowego nieresekcyjnego ESCC; - radioterapia paliatywna stosowana na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; - nacieki guza na narządy sąsiadujące z ogniskiem chorobowym przełyku (np. aorta lub drogi oddechowe) z podwyższonym ryzykiem wystąpienia przetoki w ocenie badacza; - niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające częstego drenażu (nawrót w ciągu 2 tyg. od interwencji); - obecne lub przeszłe ciężkie reakcje nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne; - uprzednie stosowanie terapii ukierunkowanych na PD-1 lub PD-L1; - objawy toksyczności (w wyniku wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej), które nie wróciły do wyjściowego poziomu lub nie ustabilizowały się, za wyjątkiem działań niepożądanych, których nie uważa się za istotne z punktu widzenia oceny ryzyka (np. łysienie, neuropatia, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych), określone przez badacza po konsultacjach z monitorem; - aktywny przerzut do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych; pacjenci z niejednoznacznymi wynikami lub potwierdzonymi przerzutami do mózgu kwalifikują się do badania pod warunkiem, że nie występują u nich objawy i są stabilni radiologicznie, bez konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 4 tyg. przed randomizacją - wszelkie ciężkie lub niestabilne istniejące wcześniej schorzenia (inne niż wyżej wymienione), zaburzenia psychiczne lub inne stany, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta, uzyskanie świadomej zgody lub przestrzegania procedur badania; - ciąża lub karmienie piersią	
	AE	12%	18%			
	choroba progresywna klinicznie	9%	9%			
	Wycofanie zgody	2%	16%			
	inne	2%	1%			

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdz. A.2 i A.3 AKL wnioskodawcy.

Przeglądy systematyczne:

Liu 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, mający na celu zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej dostępnych inhibitorów PD-L1 u pacjentów z ESCC wymagających II linii leczenia w celu określenia optymalnego z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej.

Yang 2024 – analiza ekonomiczna z metaanalizą sieciową, której celem była ocena opłacalności inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego II linii leczenia chorych z ESCC z perspektywy chińskiego systemu ochrony zdrowia.

Yang 2025 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, mający na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeciwciał anti-PD-1 wykorzystywanych w II linii leczenia ESCC.

Szczegółowy opis przeglądów systematycznych znajduje się w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale A2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Charakterystyka kwestionariuszy oceny jakości życia użytych w badaniu RATIONALE-302.

Kwestionariusz	Definicja
EORTC-QLQ-C30	EORTC-QLQ-C30 składa się z trzydziestu pytań powiązanych z jednym globalnym stanem zdrowia/QoL, pięcioma skalami funkcjonalnymi, trzema skalami objawów i sześcioma pojedynczymi objawami (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe). Wysoki wynik dla skali funkcjonalnej reprezentuje właściwy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia/QoL oznacza wysoką QoL, natomiast wysoki wynik dla skali/pozycji objawów reprezentuje wysoki poziom symptomatologii.
EORTC-QLQ-OES18	EORTC-QLQ-OES18 to moduł specyficznych objawów przełyku w QLQ-C30 i zawiera 18 pytań: 6 pojedynczych podskal mierzących połykanie śliny, krztuszenie się, suchość w ustach, smak, kaszel i mówienie. Zawiera także 12 pozycji pogrupowanych w 4 podskale: dysfagia (3 pozycje), jedzenie (4 pozycje), refluks (2 pozycje) i ból (3 pozycje).
EQ-5D-5L	EQ-5D-5L składa się z modułu opisowego i skali wzrokowo-analogowej (VAS). Moduł opisowy EQ-5D-5L obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. EQ VAS rejestruje samoocenę stanu zdrowia respondenta w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza „najlepsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić”, a 0 „najgorszy stan zdrowia, jaki możesz sobie wyobrazić”. Niższe wyniki w wymiarze opisowym świadczą o lepszym HRQoL, a wyższe wyniki w skali VAS oznaczają lepszy stan zdrowia.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB2) służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Odnotowano pewne zastrzeżenia odnośnie do ogólnego ryzyka błędu w przypadku badania RATIONALE-302. Zastrzeżenia raportowano w przypadku badania RATIONALE-302 w domenie ryzyka błędu wynikającego z odstępstw od przypisanych interwencji, które wynikały ze znaczącej różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy po randomizacji wycofali zgodę na udział w badaniu (0 vs 11 pacjentów). Dla pozostałych domen odnotowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

Badanie ATTRACTION-3 charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Przeglądy systematyczne włączone do analizy charakteryzowały się krytycznie niską jakością (Liu 2024 i Yang 2024), niską (Yang 2025) .

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 10 AKL):

- *Badanie kliniczne dla tislelizumabu (RATIONALE-302) zostało przeprowadzone głównie wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (80%), co może wynikać z częstszego występowania ESCC w tej grupie rasowej i etnicznej. Warto jednak zauważyć, że odsetek pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego był znacząco wyższy w badaniu RATIONALE-302 w porównaniu z badaniem ATTRACTION-3, które było podstawą rejestracji i refundacji w Polsce innego*

przeciwciała anty-PD1, tj. niwolumabu, w analogicznym wskazaniu (4%). Ponadto, w badaniu RATIONALE-302 przedstawiono szczegółowe analizy w podgrupach w zależności od regionu geograficznego wskazujące, że korzyści w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej były co najmniej porównywalne jak 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).

- Badanie RATIONALE-302 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności tych związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie (PFS, ORR, DOR), a które podlegały ocenie wyłącznie przez badacza, a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zwrócić uwagę, że ze względu na stosowanie różnych schematów chemioterapii i odmienne dawkowania w ramieniu kontrolnym, a także różnice jakościowe w profilu bezpieczeństwa między immunoterapią a chemioterapią, możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była istotnie ograniczona. Jednocześnie I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), co sprawia, że brak zaślepienia badania oraz brak niezależnej oceny wyników związanych z odpowiedzią na leczenie jest akceptowalny, co zostało potwierdzone w stanowisku EMA.
- W badaniu RATIONALE-302 wyższy odsetek pacjentów zrandomizowanych do grupy chemioterapii nie podjął leczenia w ramach badania klinicznego, w porównaniu do pacjentów przydzielonych do grupy tislelizumabu (0% vs 4%). Dodatkowe analizy wykazały jednak, że nierównowaga w zakresie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu nie miała znaczącego wpływu na uzyskane wyniki, co potwierdzono w stanowisku EMA.
- Większość pacjentów w badaniu RATIONALE-302 w momencie włączenia do badania znajdowała się w stadium przerzutowym, a jedynie 5% w stadium miejscowo zaawansowanym, stąd wnioskowanie o skuteczności tislelizumabu w tej grupie chorych jest obarczone niepewnością. Niemniej jednak EMA uznała, że ekstrapolacja wyników na populację w stadium miejscowo-zaawansowanym jest uzasadniona i akceptowalna.
- W odniesieniu do charakterystyk wyjściowych pacjentów badania RATIONALE-302 zidentyfikowano pewne rozbieżności w zakresie rozkładu niektórych cech pomiędzy grupami tislelizumabu i chemioterapii, jak również w podgrupach wyróżnionych ze względu na region geograficzny. Niemniej dodatkowe analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach wykazały, że ww. rozbieżności nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki, co potwierdzono w stanowisku EMA.
- W obrębie charakterystyk wyjściowych zidentyfikowano pewne rozbieżności w zakresie rozkładu poszczególnych cech pomiędzy grupami tislelizumabu i chemioterapii. Dotyczyły one przede wszystkim wyższego odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ogólnej badania (31% vs 24%) oraz w podgrupie pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego (40% vs 19%). Niemniej dodatkowe analizy wrażliwości oraz w podgrupach wykazały, że ww. rozbieżności nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki.
- W trakcie trwania prac nad opracowywaniem finalnych wyników RATIONALE-302 reklasyfikowano część pacjentów pod względem statusu ekspresji PD-L1 na „niemożliwy do oceny”, co doprowadziło do pewnych rozbieżności w liczbie pacjentów i uzyskanych wynikach dla analizowanych punktów odcięcia ekspresji PD-L1 w poszczególnych publikacjach. Zmiany te nie miały jednak istotnego wpływu na wnioskowanie. W populacji z ekspresją PD-L1 $< 10\%$ obserwowano mniejsze numeryczne korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę dodatkowe korzyści z zastosowania tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w zakresie bezpieczeństwa oraz jego wskazanie rejestracyjne, obejmujące wszystkich pacjentów z ESCC, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie ma klinicznego uzasadnienia do ograniczenia wskazania refundacyjnego wyłącznie do pacjentów o wysokiej ekspresji PD-L1. (...) Dodatkowym argumentem przemawiającym za takim podejściem jest także fakt, że ocena ekspresji PD-L1, zwłaszcza u pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu, nie zawsze odzwierciedla rzeczywisty stan biologiczny nowotworu. Może to wynikać z różnic w ekspresji PD-L1 pomiędzy zmianami pierwotnymi a przerzutowymi, jak również z braku możliwości przeprowadzenia ponownej oceny – na przykład w sytuacji, gdy brak jest dostępnego materiału nowotworowego do dalszych badań. Ponadto, w praktyce klinicznej spotykane są przypadki tzw. heterogeniczności guza w zakresie ekspresji PD-L1 (część guza może wykazywać ekspresję, podczas gdy inne fragmenty nie) dodatkowo utrudnia dokładną ocenę. W konsekwencji, w praktyce klinicznej, narzucenie obowiązku wykonania oceny ekspresji PD-L1 w populacji docelowej mogłoby prowadzić do dyskwalifikacji pacjentów z możliwości leczenia, w tym także tych, którzy potencjalnie mogliby odnieść istotne korzyści kliniczne z zastosowania immunoterapii, a u których poprawna ocena ekspresji nie byłaby możliwa z wyżej opisanych przyczyn.

Komentarz analityków AOTMiT: Przeprowadzone analizy w podgrupach potwierdziły, że status ekspresji PD-L1, nie miał wpływu na skuteczność tislelizumabu (p dla interakcji 0,223 dla kategorii TAP $\geq 10\%$, $<10\%$ i nieznana ekspresja PD-L1. Natomiast w przypadku pacjentów z TAP $\geq 10\%$ i $<10\%$ p dla interakcji wyniosło 0,037, co wskazuje na to, że obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie statusu PD-L1: w populacji z ekspresją PD-L1 $<10\%$ obserwowano mniejsze korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$.

Tabela 11. Całkowite przeżycie z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa		Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p	p ^e
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
TAP	$\geq 10\%$	1 XII 2020	89	10,3 [8,5; 16,1]	68	6,8 [4,1; 8,3]	0,54 [0,36; 0,79] ^b	0,0006	0,223 / 0,037 ^f
		1 XII 2020	80	10,0 [8,5; 15,1]	62	5,1 [3,8; 8,2]	0,52 [0,35; 0,76]	bd	
	$<10\%$	1 XII 2020	116	6,9 [5,3; 8,7]	140	5,8 [4,9; 6,9]	0,82 [0,62; 1,09] ^b	bd	
		1 XII 2020	100	7,5 [5,5; 8,9]	122	5,8 [4,8; 6,9]	0,86 [0,64; 1,14]	bd	
	Nieznany	1 XII 2020	51	9,8 [6,2; 13,2]	48	7,0 [5,8; 9,0]	0,67 [0,41; 1,12] ^b	bd	

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stanu sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

e) p dla testu interakcji.

f) p dla kategorii TAP $\geq 10\%$, $<10\%$ i nieznana ekspresja PD-L1 [29] / p dla kategorii TAP $\geq 10\%$ i $<10\%$.

Ponadto w AKL Wnioskodawcy zaznaczono: *W pierwotnym zgłoszeniu status PD-L1 nie był dostępny dla 99 pacjentów (19,3%). Ponieważ pobranie tkanki guza do badania PD-L1 nie było kryterium kwalifikacji do badania, próbki tkanki guza nie zostały przesłane dla 59 pacjentów. Przyczyny braku statusu PD-L1 u pozostałych 40 pacjentów obejmowały głównie niepowodzenia w testach (n=34), brak wystarczającej liczby lub brak komórek nowotworowych u 21 pacjentów, nieakceptowalne typy próbek (n=4) oraz wycofanie zgody świadomej (n=4). W odpowiedzi Wnioskodawca poinformował, że dalsza analiza danych dotyczących ekspresji PD-L1 po finalizacji CSR wykazała użycie nieodpowiednich próbek. Na podstawie kryteriów kwalifikacyjnych próbek określonych w protokole diagnostycznym Ventana PD-L1, 49 próbek musiało zostać uznanych za nieważne do analizy danych. W związku z tym odsetek pacjentów z badania, u których brakowało statusu PD-L1, wzrósł z 19,3% (n=99) do 28,9% (n=148) w skorygowanych analizach. Przyczyny reklasyfikacji jako „brakujące” obejmowały: daty przecięcia próbek były poza oknem stabilności lub nieznane (n=27), nieznany lub nieodpowiedni środek utrwalający (n=20) oraz cienkoigłową biopsję aspiracyjną (n=3). Obie grupy zostały reklasyfikowane w równym stopniu (liczba reklasyfikowanych próbek: n=24 i n=25 odpowiednio). Wnioskodawca dostarczył zaktualizowane wyniki oparte na zrekatygowanym statusie PD-L1. Ekspresja PD-L1 nie była używana jako czynnik stratyfikacyjny, w związku z czym można było zauważyć nierówności w zakresie statusu ekspresji PD-L1 między grupami leczenia w analizie ITT (vCPS $\geq 10\%$ u 31,3% pacjentów w ramieniu z tislelizumabem vs. 24,2% pacjentów w ramieniu z CTH). Wnioskodawca dostarczył dodatkową analizę OS, aby rozwiązać ten problem, jednak te nierówności mogły mieć wpływ na wiarygodność wyników. Wnioskodawca został poproszony o dalsze wyjaśnienie racjonalności wyboru progu vCPS $\geq 10\%$. W badaniach KEYNOTE-181 i KEYNOTE-590, przeprowadzonych u pacjentów z rakiem przełyku, użyto progu CPS ≥ 10 z przeciwciałem Dako 22C3. W tych badaniach nie wykazano klinicznie istotnych korzyści w populacji CPS <10 . Wnioskodawca został poproszony o dodatkowe uzasadnienie progu vCPS $\geq 10\%$, a dane dotyczące walidacji klinicznej zostały dostarczone w odpowiedzi (pochodzące z badań 001 i 102). Dane walidacyjne potwierdzają wybór progu vCPS $\geq 10\%$.*

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu względem niwolumabu we wnioskowanej populacji, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

- W ramach oceny błędu systematycznego zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w zakresie ryzyka błędu wynikającego z odstępstw od przypisanych interwencji, które wynikały ze znaczącej różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy po randomizacji wycofali zgodę na udział w badaniu (0 vs 11 pacjentów).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Warunkiem kwalifikacji do badania RATIONALE-302 była progresja nowotworu w trakcie lub po I linii leczenia systemowego w przypadku zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego ESCC (pacjenci z progresją choroby, która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu ≤6 mies. od zaprzestania leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego (chemioterapia lub chemioradioterapia). Należy zaznaczyć, że populacja wnioskowana nie obejmuje pacjentów po chemioradioterapii, w proponowanych kryteriach kwalifikacji określono, że tislelizumab może być stosowany u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Należy zauważyć, że kwestię tę poruszył także ekspert ankietowany przez Agencję, dr Wiesław Bal w uwagach do proponowanego programu lekowego: *Zapis "którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia). Czy w zamyśle ustawodawcy dotyczy to również chorych, którzy otrzymywali chemioradioterapię z udziałem pochodnych platyny? Potencjalnie tacy chorzy spełniają to kryterium. Jeśli nie, to trzeba chyba doprecyzować, że leczenie pochodnymi platyny dotyczyło choroby przerzutowej/miejscowozaawansowanej.*

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników**Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 10 AKL):**

- W badaniu RATIONALE-302 u wyższego odsetka pacjentów z grupy chemioterapii nie dokonano oceny odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy tislelizumabu (23% vs 7%), co może wynikać ze wspomnianego wcześniej przedwczesnego zaprzestawania leczenia w grupie chemioterapii. Powyższe braki mogą wpływać na wiarygodność wnioskowania w zakresie odpowiedzi na leczenie. Niemniej jednak dodatkowa analiza, dla potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (cORR), przeprowadzona na prośbę EMA, również wskazała na przewagę tislelizumabu względem chemioterapii w zakresie tego punktu końcowego.
- [redacted] Z uwagi na teoretyczną możliwość porównania w zakresie dodatkowych punktów końcowych (ORR, DOR, szczególnie TEAE i TRAE), wynikającą z dostępności odpowiednich danych, w Aneksie przedstawiono uzupełniające wyniki zestawienia jakościowego. Należy jednak pamiętać, że wiarygodność tego porównania jest istotnie ograniczona, ze względu na istniejące różnice w badanych populacjach, ryzyku wyjściowym oraz definicjach punktów końcowych, na co wskazywano w ocenie homogeniczności (Rozdz. 5.3) i co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.
- Wyniki niektórych punktów końcowych z badania RATIONALE-302 zostały odczytane z wykresów (np. dane dotyczące jakości życia w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej), co może wpływać na niepewność szacunków, niemniej jednak nie powinno istotnie wpływać na wnioskowanie.
- Podczas ekstrakcji danych z badania RATIONALE-302 napotymano na drobne rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami (np. w zakresie uzyskiwania ORR w podgrupach w zależności od ekspresji PD-L1), dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny (np. w zakresie metody oszacowania lub daty odcięcia danych). W takiej sytuacji każdorazowo prezentowano oba wyniki wraz z opisem źródła. Wspomniane wyżej rozbieżności nie miały jednak finalnie wpływu na wnioskowanie.
- [redacted] Z kolei wartość parametru HR wskazuje na przewagę tislelizumabu, przy czym różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej ($HR = 0,83 [0,67; 1,01]$), aczkolwiek znajdowała się blisko tej granicy. Niejednoznaczne wyniki dotyczące PFS mogą wynikać z tzw. zjawiska pseudoprogresji, obserwowanego w początkowej fazie stosowania immunoterapii i polegającego na pozornym wzroście masy guza lub pojawieniu się nowych zmian w badaniach obrazowych spowodowanych naciekaniem komórek odpornościowych na komórki guza, co w konsekwencji przekłada się na wydłużony czas do odpowiedzi na leczenie. Zjawisko to jest dobrze poznane i opisywane w literaturze, gdyż w wielu dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych wyniki w zakresie PFS były mniej spektakularne niż wyniki OS, a często w ogóle nie uzyskiwano istotności statystycznej. Przykładowo, w badaniu ATTRACTION-3 w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą chemioterapii uzyskano istotnie statystycznie wydłużenie OS, przy braku różnic w

zakresie PFS (HR = 1,08 [0,87; 1,34]). Biorąc zatem pod uwagę specyficzny mechanizm działania ocenianej interwencji, typowy dla tego rodzaju terapii, ocena skuteczności przeciwnowotworowej powinna przede wszystkim skupiać się na takich miernikach jak OS, przy uzupełniającej roli pozostałych mierników skuteczności.

Ocena heterogeniczności badań randomizowanych dla TIS i NIV (według AKL Wnioskodawcy):

Ocena homogeniczności wykazała obecność istotnych różnic pomiędzy badaniami w zakresie charakterystyki populacji, ocenianych interwencji oraz definicji niektórych punktów końcowych, a także wyjściowego ryzyka w badanych populacjach, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego metodą Buchera. W zakresie charakterystyk populacji stwierdzono bowiem, że w badaniu ATTRACTION-3 wyższy niż w badaniu RATIONALE-302 był odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat, pochodzenia azjatyckiego, w lepszym stanie sprawności ogólnej (ECOG 1), z ekspresją PD-L1 $< 10\%$ oraz z historią palenia tytoniu w wywiadzie. Jednocześnie w badaniu ATTRACTION-3 nieco niższy odsetek pacjentów znajdował się w stadium przerzutowym w momencie włączenia do badania w porównaniu do RATIONALE-302, co potencjalnie może wpływać na przeżycie pacjentów. W odniesieniu do stosowanych interwencji zauważono natomiast istotne różnice w schematach stosowanej w ramieniu kontrolnym chemioterapii. W przeciwieństwie do badania ATTRACTION-3, w badaniu RATIONALE-302 możliwe było zastosowanie irynotekanu, a ponadto, schematy dawkowania paklitakselu i docetakselu istotnie różniły się pomiędzy badaniami.

Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły również sposobu oceny punktów końcowych i klasyfikacji zdarzeń niepożądanych. W badaniu RATIONALE-302, ORR oceniano w całej populacji badania (populacja ITT), podczas gdy w badaniu ATTRACTION-3 – wyłącznie w populacji posiadającej wyjściowy pomiar zmian nowotworowych (populacja RES). W badaniu RATIONALE-302 do zdarzeń związanych z leczeniem zaliczano wyłącznie te zdarzenia, które sklasyfikowano jako „związane z leczeniem”. Z kolei w badaniu ATTRACTION-3 za zdarzenia związane z leczeniem uznawano zarówno te, które sklasyfikowano jako „związane z leczeniem”, jak i te, co do których nie zamieszczono informacji o braku związku przyczynowo-skutkowego.

Różnicom w zakresie charakterystyk populacji oraz stosowanych interwencji w ramieniu kontrolnym towarzyszyły istotne różnice w efektach terapeutycznych uzyskiwanych w grupach kontrolnych obydwu badań. W grupie kontrolnej badania ATTRACTION-3 w porównaniu z grupą kontrolną badania RATIONALE-302 uzyskano lepsze rezultaty, mediana OS była dłuższa o 2,3 mies., a odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach był wyższy o ponad 10 pp., co w przypadku zaawansowanych stadiów ostrych nowotworów, takich jak ESCC, stanowi różnicę istotną klinicznie. Analogiczne różnice odnotowano również dla innych punktów końcowych, takich jak PFS, czy ORR.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

Brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W AKL Wnioskodawcy dla badania RATIONALE-302 przedstawiono dane z dwóch punktów odcięcia (cut-off), tj. 1 grudnia 2020 r. – analiza końcowa oraz 28 grudnia 2022 r. – analiza zaktualizowana.

W przypadku obydwu punktów odcięcia mediana okresu leczenia wynosiła 82 dni dla tislelizumabu oraz 45,5 dnia dla chemioterapii. Z kolei mediana okresu obserwacji obejmowała okres 8,5 mies. dla tislelizumabu (9,26 mies. dla subpopulacji europ. / płn. am.) i 5,8 mies. dla chemioterapii.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

Porównanie TIS vs. CHT (badanie RATIONALE-302)

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu RATIONALE-302 wykazano IS wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów otrzymujących tislelizumab w porównaniu do leczonych chemioterapią (HR z/bez stratyfikacji). Mediana OS wyniosła 8,6 mies. w grupie interwencji i 6,3 mies. w grupie kontrolnej. W podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego uzyskane wyniki w zakresie OS były spójne z wynikami analizy w populacji ITT. Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami

wyodrębnionymi na podstawie rodzaju zastosowanej chemioterapii w ramieniu kontrolnym, rasy i pochodzenia, wieku, płci, stanu sprawności wg ECOG (dane nieprzedstawione w tabeli).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT w badaniu RATIONALE-302.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Populacja ITT							
OS	1 XII 2020	256	8,6 [7,5; 10,4]	256	6,3 [5,3; 7,0]	0,70 [0,57;0,85] ^b	0,0001
						0,72 [0,59; 0,88] ^c	bd
						0,70 [0,57; 0,87] ^d	bd
						0,69 [0,57; 0,84] ^e	bd
Populacja europejska/północnoamerykańska							
OS	1 XII 2020	55	11,2 [5,9; 14,8]	53	6,3 [4,6; 7,7]	0,55 [0,35; 0,87] ^b	bd
						0,51 [0,32; 0,82] ^c	bd
						0,56 [0,35; 0,89] ^d	bd
						0,54 [0,33; 0,87] ^e	bd

a) Raportowane przez autorów badania

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

c) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia i ekspresji PD-L1 jako zmiennych (kowariant) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG oraz rodzaj zastosowanej chemioterapii.

d) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG, rodzaj zastosowanej chemioterapii oraz ekspresję PD-L1.

e) HR bez stratyfikacji



Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej badania RATIONALE-302 – data odcięcia 28 XII 2022 r.

Odsetki pacjentów przeżywających w kolejnych punktach czasowych były numerycznie wyższe w grupie tislelizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii.

Tabela 13. Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej (OS) w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	OB (mies.)	TIS	CTH	p
			% [95% CI]	% [95% CI]	
OS	1 XII 2020	3	84,0 [78,8; 87,9]	78,0 [72,3; 82,7]	bd
		6	62,3 [56,0; 67,9]	51,8 [45,3; 57,9]	bd
		9	48,7 [42,4; 54,7]	35,0 [29,0; 41,1]	bd
		12	37,4 [31,4; 43,4]	23,7 [18,5; 29,3]	bd

Przeprowadzone analizy w podgrupach potwierdziły, że status ekspresji PD-L1, nie miał wpływu na skuteczność tislelizumabu (p dla interakcji 0,223 dla kategorii TAP $\geq 10\%$, $< 10\%$ i nieznana ekspresja PD-L1). Natomiast w przypadku pacjentów z TAP $\geq 10\%$ i $< 10\%$ p dla interakcji wyniosło 0,037, co wskazuje na to, że obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie statusu PD-L1: w populacji z ekspresją PD-L1 $< 10\%$ obserwowano mniejsze korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$.

Tabela 14. Całkowite przeżycie z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302^a

Podgrupa		Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p	p ^e
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
TAP	$\geq 10\%$	1 XII 2020	89	10,3 [8,5; 16,1]	68	6,8 [4,1; 8,3]	0,54 [0,36; 0,79]^b	0,0006	0,223 / 0,037 ^f
		1 XII 2020	80	10,0 [8,5; 15,1]	62	5,1 [3,8; 8,2]	0,52 [0,35; 0,76]	bd	
	$< 10\%$	1 XII 2020	116	6,9 [5,3; 8,7]	140	5,8 [4,9; 6,9]	0,82 [0,62; 1,09] ^b	bd	

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p	p ^e
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
	1 XII 2020	100	7,5 [5,5; 8,9]	122	5,8 [4,8; 6,9]	0,86 [0,64; 1,14]	bd	
Nieznany	1 XII 2020	51	9,8 [6,2; 13,2]	48	7,0 [5,8; 9,0]	0,67 [0,41; 1,12] ^b	bd	

a) W trakcie trwania prac nad opracowywaniem finalnych wyników RATIONALE-302 rekasyfikowano część pacjentów pod względem statusu ekspresji PD-L1 na „niemożliwy do oceny”, co doprowadziło do pewnych rozbieżności w liczbie pacjentów i uzyskanych wynikach dla analizowanych punktów odcięcia ekspresji PD-L1 w poszczególnych publikacjach. W populacji z ekspresją PD-L1 <10% obserwowano mniejsze numeryczne korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 ≥10%.

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stanu sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

e) p dla testu interakcji.

f) p dla kategorii TAP ≥10%, <10% i nieznana ekspresja PD-L1 [29] / p dla kategorii TAP ≥10% i <10%.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy obiema grupami w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), zarówno w populacji ITT (1,6 mies. dla TIS vs. 2,1 mies. dla CHT), jak i w przypadku analizy dla podgrupy w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej (2,3 mies. vs. 2,7 mies.).

Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej / europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Populacja ogólna							
PFS	1 XII 2020	256	1,6 [1,4; 2,7]	256	2,1 [1,5; 2,7]	0,83 [0,67; 1,01] ^b	0,0292
						0,83 [0,68; 1,01] ^c	bd
		256	1,8 [1,5; 2,7] ^d	256	2,3 [1,5; 2,7] ^d	0,85 [0,70; 1,03] ^b	0,0510
						0,84 [0,69; 1,02] ^c	bd
Populacja europejska/północnoamerykańska							
PFS	1 XII 2020	55	2,3 [1,5; 2,8]	53	2,7 [1,4; 3,9]	0,97 [0,64; 1,47] ^c	bd

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, uwzględniający rodzaj leczenia jako zmienną (kowariantę) i ze stratyfikacją ze względu na rodzaj zastosowanej chemioterapii i stan sprawności ogólnej wg ECOG.

c) HR bez stratyfikacji.

d) Wyniki analizy wrażliwości, w ramach której cenzorowano zgodnie z wytycznymi europejskimi (alternative censoring)



Rys. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia danych 28 XII 2022 r.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (PR) występowały znacznie częściej w grupie pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu z grupą chemioterapii. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w odniesieniu do CR i SD.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
ORR	1 XII 2020	52/256 (20)	25/256 (10)	2,08 [1,33; 3,24] OR = 2,39 [1,42; 4,01] ^a	NNT = 10 [6; 23]	0,0008
	28 XII 2022	52/256 (20)	25/256 (10)	2,08 [1,33; 3,24]	NNT = 10 [6; 23]	bd
cORR	1 XII 2020	39/256 (15)	17/256 (7)	2,29 [1,33; 3,95] OR = 2,57 [1,40; 4,71] ^a	NNT = 12 [8; 31]	bd
CR	1 XII 2020	5/256 (2)	1/256 (<1)	5,00 [0,59; 42,50]	0,02 [-0,003; 0,03]	bd
PR	1 XII 2020	47/256 (18)	24/256 (9)	1,96 [1,24; 3,10]	NNT = 12 [7; 33]	bd
SD	1 XII 2020	68/256 (27)	82/256 (32)	0,83 [0,63; 1,09]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
Trwająca odpowiedź	1 XII 2020	10/52 (19)	0/25 (0)	10,30 [0,63; 169,06]	NNT = 6 [4; 14]	bd

cORR – potwierdzona ORR (*confirmed ORR*)

a) Raportowane przez autorów badania.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię. W podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego uzyskana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (dane nieprzedstawione w tabeli).

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
DOR	1 XII 2020	52	7,1 [4,1; 11,3]	25	4,0 [2,1; 8,2]	0,42 [0,23; 0,75]	bd

a) Raportowane przez autorów badania.

Jakość życia

Zastosowanie tislelizumabu wiązało się z IS poprawą jakości życia mierzoną kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w porównaniu do chemioterapii w zakresie ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL) i zmęczenia w 12. i 18. tyg. leczenia oraz funkcjonowania fizycznego i zmęczenia w 18. tyg. Różnicę IS na korzyść TIS odnotowano także w domenie jedzenia w 18 tyg. oraz refluksu w 12 tyg. (kwestionariusz EORTC-QLQ-OES18) oraz na skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-5L w 18. tyg. W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tislelizumabem a chemioterapią w zakresie zmiany jakości życia (dane nieprzedstawione w tabeli).

Tabela 18. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	TIS		CTH		Porównanie	p ^b
			N	LSM [95%CI] ^a	N	LSM [95%CI] ^a	MD [95% CI] ^b	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30								
Ogólny stan zdrowia (GHS/QoL)	1 XII 2020	12 tydz.	231	0,0 [-2,5; 2,4]	221	-5,8 [-8,8; -2,8]	5,8 [2,0; 9,5]	0,0028
	1 XII 2020	18 tydz.	231	-0,8 [-3,5; 2,0]	221	-8,9 [-12,8; -4,9]	8,1 [3,4; 12,8]	0,0008
Funkcjonowanie fizyczne	1 XII 2020	12 tydz.	232	-4,0 [bd]	222	-6,6 [bd]	2,6 [-0,07; 6,0]	0,1266
	1 XII 2020	18 tydz.	232	-4,6 [-7,1; -2,1]	222	-8,9 [-12,1; -5,6]	4,2 [0,4; 8,1]	0,0327
Zmęczenie	1 XII 2020	12 tydz.	232	3,5 [0,4; 6,6]	222	11,3 [7,5; 15,1]	-7,8 [-12,6; -3,1]	0,0014
	1 XII 2020	18 tydz.	232	1,0 [-2,1; 4,2]	222	6,4 [2,0; 10,9]	-5,4 [-10,5; -0,3]	0,0379
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-OES18								
Ogólne objawy (<i>index score</i>)	1 XII 2020	12 tydz.	228	0,9 [-0,7; 2,5]	218	3,0 [1,0; 5,1]	-2,1 [-4,6; 0,4]	0,0929
	1 XII 2020	18 tydz.	228	0,3 [-1,4; 2,0]	218	3,0 [0,6; 5,5]	-2,7 [-5,6; 0,2]	0,0678
Jedzenie	1 XII 2020	12 tydz.	230	0,0 [-2,8; 2,8]	218	2,7 [-0,8; 6,2]	-2,7 [-7,0; 1,6]	0,2218
	1 XII 2020	18 tydz.	230	-0,5 [-3,6; 2,6]	218	4,7 [0,3; 9,1]	-5,2 [-10,3; 0,0]	0,0487
Ból	1 XII 2020	12 tydz.	231	-1,6 [-3,4; 0,2]	221	-1,1 [-3,6; 1,3]	-0,5 [-3,4; 2,5]	0,7660
	1 XII 2020	18 tydz.	231	-1,4 [-3,9; 1,0]	221	0,2 [-3,6; 4,1]	-1,7 [-6,1; 2,8]	0,4573
Dysfagia	1 XII 2020	12 tydz.	231	2,7 [-1,7; 7,1]	221	7,7 [2,2; 13,2]	-4,9 [-11,8; 1,9]	0,1581
	1 XII 2020	18 tydz.	231	1,6 [-3,5; 6,6]	221	1,9 [-5,5; 9,2]	-0,3 [-9,1; 8,5]	0,9528
Refluks	1 XII 2020	12 tydz.	231	-2,3 [-4,6; -0,1]	221	1,8 [-1,1; 4,7]	-4,1 [-7,6; -0,6]	0,0229
	1 XII 2020	18 tydz.	231	-1,8 [bd]	221	-1,1 [bd]	-0,6 [-5,7; 4,5]	0,8034
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L								

Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	TIS		CTH		Porównanie	p ^b
			N	LSM [95%CI] ^a	N	LSM [95%CI] ^a	MD [95% CI] ^b	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30								
Skala wzrokowo-analogowa (VAS)	1 XII 2020	12 tydz.	256	-0,2 (10,91) ^c	256	-1,8 (14,17) ^c	1,60 [-0,59; 3,79]	bd
	1 XII 2020	18 tydz.	256	-0,6 (14,81) ^c	256	-5,9 (16,34) ^c	5,30 [2,60; 8,00]	bd

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*)

a) Wyniki w modelu efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, *mixed-effect model for repeated measurements*)

b) Raportowane przez autorów badania.

c) Średnia (SD).

Czas do pogorszenia jakości życia był istotnie dłuższy w grupie tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w domenie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz dla refluku w kwestionariuszu EORTC-QLQ-OES18.

Tabela 19 Czas do pogorszenia jakości życia w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Domena/objaw	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Ogólny stan zdrowia (GHS/QoL)	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [NE; NE]	0,96 [0,65; 1,41] ^b	0,4156
Funkcjonowanie fizyczne	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	10,0 [4,5; NE]	0,67 [0,45; 1,00]^b	0,0239
Refluks	1 XII 2020	256	NR [15,1; NE]	256	NR [NE; NE]	0,50 [0,32; 0,80]^b	0,0014
Dysfagia	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [3,7; NE]	0,76 [0,53; 1,07] ^b	0,0562
Ból	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [NE; NE]	0,89 [0,59; 1,35] ^b	0,2969
Jedzenie	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [NE; NE]	1,06 [0,64; 1,75] ^b	0,4158

Czas do pogorszenia definiowany był jako zmiana wyniku o ≥ 10 punktów w kierunku pogorszenia jakości życia.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR stratyfikowany ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Autorzy AKL przeprowadzili ocenę korzyści klinicznej ze stosowania tislelizumabu w oparciu o badanie RATIONALE-302 zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS).

Tislelizumab uzyskał wysoką liczbę punktów (4/5) w skali ESMO-MCBS, co wskazuje na jego wysoką korzyść kliniczną. Na ocenę składają się:

- HR ≤ 65 i zysk w przeżyciu 2,3 mies. (3 punkty),
- dodatkowe korzyści w odniesieniu do jakości życia oraz zmniejszenia toksyczności stopnia 3–4 w zakresie biegunek (1 punkt).

Tabela 20 Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego tislelizumabu w badaniu RATIONALE-302

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 4		
HR ≤ 65 i zysk ≥ 3 mies.	-	-

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
Wzrost w 2-letnim przeżyciu o $\geq 10\%$	-	-
GRADE 3		
HR ≤ 65 i zysk ≥ 2 – <3 mies.	TAK	HR = 0,70 [0,57; 0,85] zysk: 2,3 mies.
GRADE 2		
HR ≤ 65 i zysk $\geq 1,5$ – <2 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
HR >65 –0,70 i zysk $\geq 1,5$ mies.	-	
GRADE 1		
HR $>0,70$ lub zysk $<1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
Wstępna ocena korzyści klinicznej	3	
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	TAK	Odnotowano poprawę jakości życia dla wyniku ogólnego EORTC-QLQ-C30 oraz w poszczególnych domenach pozostałych kwestionariuszy
Czy doszło do istotnego statystycznie zmniejszenia toksyczności stopnia 3–4 wpływającej na codzienne samopoczucie?	TAK	Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka biegunek stopnia 3–4.
Dodatkowe punkty	+1	
Finalna ocena korzyści klinicznej ^{ab}	4/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)	

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe nudności, biegunka, zmęczenie itp.

a) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3– wpływającej na codzienne samopoczucie.

b) Jeśli na krzywej przeżycia występuje długotrwałe plateau, a przewaga OS utrzymuje się po 5 latach, należy również wykonać ocenę według formularza 1 (dla terapii prowadzących do wyleczenia) i przedstawić oba wyniki.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Charakterystyki oraz główne wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych (Cai 2024, Zhu 2024, Zhang 2024 - według rozdz. 7 AKL wnioskodawcy) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Charakterystyki i wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.

Akronim przeglądu	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu
Liu 2024	Zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej dostępnych inhibitorów PD-L1 u pacjentów z ESCC wymagających II linii leczenia w celu określenia optymalnego z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej.	Populacja: dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym ESCC z progresją choroby po I linii leczenia systemowego Oceniane interwencje: – Immunoterapia: tislelizumab, kamrelizumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, – Chemioterapia: paklitaksel w monoterapii, docetaksel w monoterapii lub irynotekan w monoterapii. Metodyka: RCT fazy II/III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii względem chemioterapii Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase, Scopus (31 VIII 2023 r.) Analiza danych: jakościowa i ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 5 RCT (2197 ^a pacjentów z ESCC) Główne wnioski: Inhibitory PD-L1 znacząco wydłużają OS w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia ESCC. Z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej, sintilimab, a następnie tislelizumab oraz kamrelizumab, stanowią najbardziej optymalne opcje terapeutyczne.
Yang 2024	Analiza ekonomiczna z <u>meta-analizą sieciową</u> , której celem była ocena opłacalności inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego II linii leczenia chorych z ESCC z perspektywy chińskiego systemu ochrony zdrowia. [Z uwagi na zakres niniejszej analizy w opisie uwzględniono jedynie informacje nt. przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej]	Populacja: pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ESCC z oraz progresją choroby po I linii leczenia Oceniane interwencje: – Immunoterapia: tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, kamrelizumab – Chemioterapia Metodyka: RCT porównujące immunoterapię względem chemioterapii Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, The Cochrane Library, Embase (bd, przeszukano badania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat) Analiza danych: ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: public welfare Program of the Science and Technology Department of Zhejiang Province (LGC21H160005), the esearch Program for Medicine and Health Science and Technology of Zhejiang Province (2022KY585), Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation Project (2020zyy22), Zhejiang Medical Doctors Association Foundation Project (YS2022-3-009).	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 5 RCT (1797 pacjentów z ESCC) Główne wnioski: Autorzy wnioskują, że pacjenci leczeni tislelizumabem oraz kamrelizumabem osiągają najlepsze wyniki w zakresie PFS i OS w porównaniu do pozostałych opcji terapeutycznych.

Akronim przeglądu	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu
Yang 2025	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa przeciwciał anty-PD-1 wykorzystywanych w II linii leczenia ESCC.	Populacja: pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ESCC z oraz progresją choroby po I linii leczenia Oceniane interwencje: – Immunoterapia: tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, kamrelizumab – Chemioterapia Metodyka: RCT porównujące immunoterapię względem chemioterapii Przeszukane źródła danych (data przeszukania): Web of Science, Embase, PubMed, The Cochrane Library (5 grudnia 2024 r.) Analiza danych: ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 5 RCT (2078 pacjentów z ESCC) Główne wnioski: <i>Autorzy wnioskują, że w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ tislelizumab zapewnia największą skuteczność, podczas gdy kamrelizumab wydaje się być najskuteczniejszy u pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 10\%$, a sintilimab w populacji ogólnej. Ponadto, terapia tislelizumabem oraz niwolumabem cechowała się istotnymi korzyściami w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią.</i>

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie TIS vs. CHT (badanie RATIONALE-302)

Stosowanie tislelizumabu wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia TEAE ≥ 3 . stopnia, TEAE prowadzących do zaprzestania leczenia, TEAE prowadzących do modyfikacji dawki oraz zgonów ogółem. Również częstość zdarzeń sklasyfikowanych jako związane z leczeniem była istotnie niższa w grupie tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w zakresie TRAE ogółem i stopnia ≥ 3 . stopnia, TRAE prowadzących do zaprzestania leczenia i modyfikacji dawki.

Terapia tislelizumabem związana była też z istotnie częstszym występowaniem zdarzeń specjalnego zainteresowania (głównie o pochodzeniu immunologicznym) ogółem i w stopniu ≥ 3 , w tym w szczególności niedoczynności tarczycy oraz zapalenia płuc o podłożu immunologicznym.

Tabela 23 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TEAE ogółem	1 XII 2020	244/255 (96)	236/240 (98)	0,97 [0,94; 1,004]	-0,03 [-0,06; 0,003]	bd
TEAE ≥ 3 . stopnia	1 XII 2020	118/255 (46)	163/240 (68)	0,68 [0,58; 0,80]	NNT = 5 [4; 8]	bd
Ciężkie TEAE	1 XII 2020	105/255 (41)	105/240 (44)	0,94 [0,77; 1,16]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
	1 XII 2020	106/255 (42)	105/240 (44)	0,95 [0,77; 1,17]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	1 XII 2020	49/255 (19)	64/240 (27)	0,72 [0,52; 0,99995]	NNT = 14 [7; 1786]	bd
TEAE prowadzące do zgonu	1 XII 2020	35/255 (14)	28/240 (12)	1,18 [0,74; 1,87]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	1 XII 2020	14/255 (6) ^a	14/240 (6) ^a	0,94 [0,46; 1,93]	-0,003 [-0,04; 0,04]	bd
Zgony ogółem	28 XII 2022	233/255 (91)	233/240 (97)	0,94 [0,90; 0,98]	NNT = 18 [11; 61]	bd
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	1 XII 2020	58/255 (23)	115/240 (48)	0,47 [0,37; 0,62]	NNT = 4 [4; 6]	bd

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TEAE zależne od układu odpornościowego	1 XII 2020	57/255 (22)	NA	NE	NE	bd
TEAE zależne od układu odpornościowego ≥3. stopnia	1 XII 2020	12/255 (5)	NA	NE	NE	bd
Ciężkie TEAE zależne od układu odpornościowego	1 XII 2020	17/255 (7)	NA	NE	NE	bd
TEAE zależne od układu odpornościowego prowadzące do zgonu	1 XII 2020	1/255 (<1)	NA	NE	NE	bd
Reakcje związane z wlewem	1 XII 2020	8/255 (3)	11/240 (5)	0,68 [0,28; 1,67]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
TRAE ogółem	1 XII 2020	187/255 (73)	225/240 (94)	0,78 [0,72; 0,85]	NNT = 5 [4; 8]	bd
TRAE ≥3. stopnia	1 XII 2020	48/255 (19)	134/240 (56)	0,34 [0,26; 0,45]	NNT = 3 [3;4]	bd
Ciężkie TRAE	1 XII 2020	36/255 (14)	47/240 (20)	0,72 [0,48; 1,07]	-0,05 [-0,12; 0,01]	bd
	1 XII 2020	37/255 (15)	47/240 (20)	0,74 [0,50; 1,10]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	1 XII 2020	17/255 (7)	33/240 (14)	0,48 [0,28; 0,85]	NNT = 15 [9; 57]	bd
TRAE prowadzące do zgonu	1 XII 2020	7/255 (3)	8/240 (3)	0,82 [0,30; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
	1 XII 2020	5/255 (2) ^a	7/240 (3) ^a	0,67 [0,22; 2,09]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
TRAE prowadzące do modyfikacji dawki	1 XII 2020	34/255 (13)	106/240 (44)	0,30 [0,21; 0,43]	NNT = 4 [3; 5]	bd

NA – dane niedostępne (*not available*); NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny (*not estimable or not evaluable*); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse event*)

a) Z wyłączeniem zgonów spowodowanych progresją choroby.

W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej znamienne rzadziej w grupie TIS vs. CHT występowały TRAE ogółem (w tym ≥3. stopnia), TEAE/TRAE prowadzące do modyfikacji dawki.

Tabela 24 Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej raportowane w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	TIS	CTH	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TEAE ogółem	52/54 (96)	47/49 (96)	1,00 [0,93; 1,09]	0,004 [-0,07; 0,08]	bd
TRAE ogółem	38/54 (70)	43/49 (88)	0,80 [0,66; 0,98]	NNT = 6 [4; 47]	bd
TEAE ≥3. stopnia	30/54 (56)	35/49 (71)	0,78 [0,58; 1,05]	-0,16 [-0,34; 0,02]	bd
TRAE ≥3. stopnia	7/54 (13)	25/49 (51)	0,25 [0,12; 0,53]	NNT = 3 [2; 5]	bd
Ciężkie TEAE	21/54 (39)	23/49 (47)	0,83 [0,53; 1,30]	-0,08 [-0,27; 0,11]	bd

Punkt końcowy	TIS	CTH	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Ciężkie TRAE	4/54 (7)	7/49 (14)	0,52 [0,16; 1,66]	-0,07 [-0,19; 0,05]	bd
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	8/54 (15)	15/49 (31)	0,48 [0,22; 1,04]	-0,16 [-0,32; 0,002]	bd
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	2/54 (4)	2/49 (4)	0,91 [0,13; 6,20]	-0,004 [-0,08; 0,07]	bd
TEAE prowadzące do zgonu	3/54 (6)	5/49 (10)	0,54 [0,14; 2,16]	-0,05 [-0,15; 0,06]	bd
TRAE prowadzące do zgonu	2/54 (4)	3/49 (6)	0,60 [0,11; 3,47]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	11/54 (20)	26/49 (53)	0,38 [0,21; 0,69]	NNT = 4 [2; 7]	bd
TRAE prowadzące do modyfikacji dawki	5/54 (9)	23/49 (47)	0,20 [0,08; 0,48]	NNT = 3 [2; 5]	bd

Data odcięcia danych: 1 XII 2020 r.

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse event*).

Wśród poszczególnych TEAE w ramieniu TIS IS częściej niż w ramieniu CHT występowała niedoczynność tarczycy, wzrost AST oraz dysfagia ≥ 3 . stopnia, natomiast IS rzadziej niż w ramieniu CHT występowały nudności, biegunka (w tym ≥ 3 . stopnia), wymioty, spadek liczby białych krwinek (w tym ≥ 3 . stopnia), spadek liczby neutrofili (w tym ≥ 3 . stopnia), zmniejszenie apetytu, złe samopoczucie, anemia, leukopenia (w tym ≥ 3 . stopnia), neutropenia (w tym ≥ 3 . stopnia), łysienie, spadek liczby limfocytów (w tym ≥ 3 . stopnia).

Tabela 25 Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-302

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion						
Zaparcia	1 XII 2020	39/255 (15)	45/240 (19)	0,82 [0,55; 1,21]	-0,03 [-0,10; 0,03]	Bd
Nudności	1 XII 2020	36/255 (14)	72/240 (30)	0,47 [0,33; 0,67]	NNT = 7 [5; 12]	Bd
Biegunka	1 XII 2020	32/255 (13)	77/240 (32)	0,39 [0,27; 0,57]	NNT = 6 [4; 9]	Bd
Dysfagia	1 XII 2020	28/255 (11)	20/240 (8)	1,32 [0,76; 2,27]	0,03 [-0,03; 0,08]	Bd
Wymioty	1 XII 2020	27/255 (11)	48/240 (20)	0,53 [0,34; 0,82]	NNT = 11 [7; 33]	Bd
Spadek masy ciała	1 XII 2020	59/255 (23)	45/240 (19)	1,23 [0,87; 1,74]	0,04 [-0,03; 0,12]	Bd
Wzrost AST	1 XII 2020	37/255 (15)	11/240 (5)	3,17 [1,65; 6,06]	NNH = 10 [6; 20]	Bd
Wzrost ALT	1 XII 2020	33/255 (13)	18/240 (8)	1,73 [0,999; 2,98]	NNH = 18 [9; 702]	Bd
	1 XII 2020	9/255 (4)	98/240 (41)	0,09 [0,04; 0,17]	NNT = 3 [3; 4]	Bd

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNTH [95% CI]	
Spadek liczby białych krwinek						
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	6/255 (2)	94/240 (39)	0,06 [0,03; 0,13]	NNT = 3 [3; 4]	Bd
Zmniejszenie apetytu	1 XII 2020	40/255 (16)	84/240 (35)	0,45 [0,32; 0,63]	NNT = 6 [4; 9]	Bd
Hipoalbuminemia	1 XII 2020	34/255 (13)	30/240 (13)	1,07 [0,67; 1,69]	0,01 [-0,05; 0,07]	Bd
Hiponatremia	1 XII 2020	32/255 (13)	33/240 (14)	0,91 [0,58; 1,44]	-0,01 [-0,07; 0,05]	Bd
Gorączka	1 XII 2020	41/255 (16)	34/240 (14)	1,13 [0,75; 1,73]	0,02 [-0,04; 0,08]	Bd
Zmęczenie	1 XII 2020	33/255 (13)	42/240 (18)	0,74 [0,49; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,02]	Bd
Astenia	1 XII 2020	26/255 (10)	35/240 (15)	0,70 [0,43; 1,13]	-0,04 [-0,10; 0,01]	Bd
Złe samopoczucie	1 XII 2020	16/255 (6)	36/240 (15)	0,42 [0,24; 0,73]	NNT = 12 [8; 31]	Bd
Kaszel	1 XII 2020	43/255 (17)	28/240 (12)	1,45 [0,93; 2,25]	0,05 [-0,01; 0,11]	Bd
Anemia	1 XII 2020	78/255 (31)	107/240 (45)	0,69 [0,54; 0,87]	NNT = 8 [5; 19]	Bd
Leukopenia	1 XII 2020	8/255 (3)	30/240 (13)	0,25 [0,12; 0,54]	NNT = 11 [8; 22]	Bd
Neutropenia	1 XII 2020	2/255 (1)	31/240 (13)	0,06 [0,01; 0,25]	NNT = 9 [7; 13]	Bd
Zapalenie płuc	1 XII 2020	36/255 (14)	27/240 (11)	1,25 [0,79; 2,00]	0,03 [-0,03; 0,09]	Bd
Ból kręgosłupa	1 XII 2020	26/255 (10)	18/240 (8)	1,36 [0,77; 2,41]	0,03 [-0,02; 0,08]	Bd
Łysienie	1 XII 2020	0/255 (0)	42/240 (18)	0,01 [0,001; 0,18]	NNT = 6 [5; 8]	Bd
Niedoczynność tarczycy	1 XII 2020	29/255 (11)	1/240 (<1)	27,29 [3,75; 198,81]	NNH = 9 [6; 14]	Bd
TEAE ≥ 3. stopnia występujące u ≥5% pacjentów w którymkolwiek z ramion						
Dysfagia	1 XII 2020	16/255 (6)	7/240 (3)	2,15 [0,90; 5,14]	0,03 [-0,003; 0,07]	Bd

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Anemia	1 XII 2020	15/255 (6)	26/240 (11)	0,54 [0,29; 0,9999]	NNT = 21 [11; 1384]	Bd
Hiponatremia	1 XII 2020	14/255 (5)	10/240 (4)	1,32 [0,60; 2,91]	0,01 [-0,02; 0,05]	Bd
Zapalenie płuc	1 XII 2020	12/255 (5)	17/240 (7)	0,66 [0,32; 1,36]	-0,02 [-0,07; 0,02]	Bd
Spadek liczby limfocytów	1 XII 2020	6/255 (2)	18/240 (8)	0,31 [0,13; 0,78]	NNT = 20 [12; 76]	Bd
Biegunka	1 XII 2020	3/255 (1)	15/240 (6)	0,19 [0,06; 0,64]	NNT = 20 [12; 58]	Bd
Neutropenia	1 XII 2020	1/255 (<1)	16/240 (7)	0,06 [0,01; 0,44]	NNT = 16 [11; 34]	Bd
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	1/255 (<1)	48/240 (20)	0,02 [0,003; 0,14]	NNT = 6 [5; 7]	Bd
Leukopenia	1 XII 2020	0/255 (0)	17/240 (7)	0,03 [0,002; 0,44]	NNT = 15 [10; 27]	Bd
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	0/255 (0)	63/240 (26)	0,01 [0,0005; 0,12]	NNT = 4 [4; 5]	Bd

AE – zdarzenie niepożądane (*adverse event*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*)

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem IS częściej w grupie TIS vs. CHT występował wzrost stężenia AST i niedoczynność tarczycy, natomiast pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane TRAE (w tym ≥ 3 stopnia) występowały IS rzadziej w ramieniu TIS vs. CHT.

Tabela 26 Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu RATIONALE-302

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TRAE występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion						
Wzrost stężenia AST	1 XII 2020	29/255 (11)	9/240 (4)	3,03 [1,47; 6,27]	NNH = 13 [8;32]	Bd
Anemia	1 XII 2020	28/255 (11)	83/240 (35)	0,32 [0,21; 0,47]	NNT = 5 [4; 7]	Bd
Niedoczynność tarczycy	1 XII 2020	26/255 (10)	0/240 (0)	49,89 [3,06; 814,20]	NNH = 9 [7; 15]	Bd
Zmęczenie	1 XII 2020	19/255 (7)	33/240 (14)	0,54 [0,32; 0,93]	NNT = 16 [9; 114]	Bd
Zmniejszenie apetytu	1 XII 2020	16/255 (6)	75/240 (31)	0,20 [0,12; 0,33]	NNT = 5 [4; 6]	Bd

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Biegunka	1 XII 2020	14/255 (5)	66/240 (28)	0,20 [0,12; 0,35]	NNT = 5 [4; 7]	Bd
Astenia	1 XII 2020	12/255 (5)	28/240 (12)	0,40 [0,21; 0,77]	NNT = 15 [9; 47]	Bd
Złe samopoczucie	1 XII 2020	10/255 (4)	35/240 (15)	0,27 [0,14; 0,53]	NNT = 10 [7; 18]	Bd
Spadek masy ciała	1 XII 2020	8/255 (3)	25/240 (10)	0,30 [0,14; 0,65]	NNT = 14 [9; 35]	Bd
Nudności	1 XII 2020	7/255 (3)	66/240 (28)	0,10 [0,05; 0,21]	NNT = 5 [4; 6]	Bd
Leukopenia	1 XII 2020	7/255 (3)	30/240 (13)	0,22 [0,10; 0,49]	NNT = 11 [7; 20]	Bd
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	5/255 (2)	98/240 (41)	0,05 [0,02; 0,12]	NNT = 3 [3; 4]	Bd
Wymioty	1 XII 2020	4/255 (2)	43/240 (18)	0,09 [0,03; 0,24]	NNT = 7 [5; 9]	Bd
Zaparcia	1 XII 2020	4/255 (2)	25/240 (10)	0,15 [0,05; 0,43]	NNT = 12 [8; 22]	Bd
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	3/255 (1)	94/240 (39)	0,03 [0,01; 0,09]	NNT = 3 [3; 4]	Bd
Neutropenia	1 XII 2020	2/255 (1)	31/240 (13)	0,06 [0,01; 0,25]	NNT = 9 [7; 13]	Bd
Łysienie	1 XII 2020	0/255 (0)	42/240 (18)	0,01 [0,001; 0,18]	NNT = 6 [5; 8]	Bd
TRAЕ ≥3 stopnia występujące u ≥5% w którymkolwiek z ramion						
Spadek liczby limfocytów	1 XII 2020	4/255 (2)	16/240 (7)	0,24 [0,08; 0,69]	NNT = 20 [12; 63]	Bd
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	0/255 (0)	63/240 (26)	0,01 [0,0005; 0,12]	NNT = 4 [4; 5]	Bd
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	0/255 (0)	48/240 (20)	0,01 [0,0006; 0,16]	NNT = 5 [4; 7]	Bd
Anemia	1 XII 2020	6/255 (2)	17/240 (7)	0,33 [0,13; 0,83]	NNT = 22 [12; 102]	Bd
Neutropenia	1 XII 2020	1/255 (<1)	16/240 (7)	0,06 [0,01; 0,44]	NNT = 16 [11; 34]	Bd

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Leukopenia	1 XII 2020	0/255 (0)	17/240 (7)	0,03 [0,002; 0,44]	NNT = 15 [10; 27]	bd
Biegunka	1 XII 2020	0/255 (0)	15/240 (6)	0,03 [0,002; 0,50]	NNT = 16 [11; 33]	bd

AE – zdarzenie niepożądane (*adverse event*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse event*).

W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej znamienne rzadziej w grupie TIS vs. CHT występowały biegunka, spadek apetytu, nudności, anemia, zaparcia, neutropenia, łysienie.

Tabela 27 TRAE występujące u $\geq 10\%$ w którymkolwiek z ramion w populacji Europejskiej/Ameryki Północnej raportowane w badaniu RATIONALE-302

TRAE szczegółowe	TIS	CTH	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Astenia	9/54 (17)	8/49 (16)	1,02 [0,43; 2,44]	0,003 [-0,14; 0,15]	bd
Zmęczenie	9/54 (17)	11/49 (22)	0,74 [0,34; 1,64]	-0,06 [-0,21; 0,10]	bd
Biegunka	7/54 (13)	16/49 (33)	0,40 [0,18; 0,88]	NNT = 6 [3; 27]	bd
Spadek apetytu	5/54 (9)	12/49 (24)	0,38 [0,14; 0,996]	NNT = 7 [4; 109]	bd
Nudności	3/54 (6)	12/49 (24)	0,23 [0,07; 0,76]	NNT = 6 [4; 19]	bd
Anemia	2/54 (4)	13/49 (27)	0,14 [0,03; 0,59]	NNT = 5 [3; 11]	bd
Zaparcia	2/54 (4)	9/49 (18)	0,20 [0,05; 0,89]	NNT = 7 [4; 37]	bd
Obwodowa neuropatia czuciowa	2/54 (4)	8/49 (16)	0,23 [0,05; 1,02]	NNT = 8 [5; 90]	bd
Neutropenia	0/54 (0)	12/49 (24)	0,04 [0,002; 0,60]	NNT = 5 [3; 9]	bd
Łysienie	0/54 (0)	11/49 (22)	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 5 [3; 10]	bd
Spadek liczby neutrofilii	0/54 (0)	5/49 (10)	0,08 [0,005; 1,46]	NNT = 10 [6; 86]	bd
Zapalenie jamy ustnej	0/54 (0)	6/49 (12)	0,07 [0,004; 1,21]	NNT = 9 [5; 39]	bd

Data odcięcia danych: 1 XII 2020 r.

Wśród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI) pojawiających się po leczeniu IS częściej w grupie TIS vs CHT występowały AESI ogółem i ≥ 3 . stopnia, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

Tabela 28 AESI pojawiające się po leczeniu raportowane w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	TIS	CTH	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
AESI ogółem	65/255 (25)	13/240 (5)	4,71 [2,66; 8,31]	NNH = 4 [3; 7]	bd
AESI ≥ 3 . Stopnia	17/255 (7)	7/240 (3)	2,29 [0,96; 5,41]	NNH = 26 [13; 4771]	bd
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	23/255 (9)	0/240 (0)	44,25 [2,70; 724,42]	NNH = 11 [7; 18]	bd
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	22/255 (9)	8/240 (3)	2,59 [1,17; 5,70]	NNH = - 18 [10; 85]	bd

AESI – zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (*adverse event of special interest*)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz analiza kosztów-efektywności (CEA), a także analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Komparatorami dla ocenianej interwencji, tj. tislelizumabu (TIS) były komparator główny - niwolumab (NIV) oraz chemioterapia obejmująca monoterapię docetakselem (DOC), paklitakselem (PAC) i irynotekaniem (IRI).

Populacja docelowa

Populację stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, przyjęto, iż wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim, tj. [] horyzoncie czasowym.

Model

W przypadku porównania TIS vs [] zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast dla porównania TIS vs [] wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

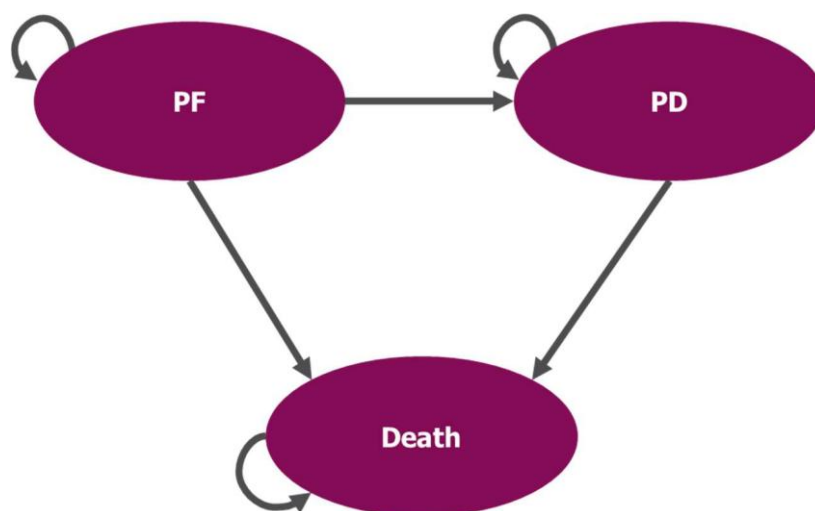
W analizie wykorzystano model globalny zaimplementowany w programie MS Excel, w którym zastosowano model podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival model, PSM), zaadaptowany do warunków polskich. Struktura modelu składa się z 3 stanów zdrowia: brak progresji choroby (ang. progression-free, PF), progresja choroby (ang. progressive disease, PD) i zgon (ang. death).

Przynależność do danego stanu obliczona została jako obszar pod lub pomiędzy odpowiednimi, ekstrapolowanymi krzywymi przeżycia OS i PF.

Modelowano czas trwania leczenia opierając się na krzywej ToT (ang. time on treatment).

W analizie przyjęto cykl o długości jednego tygodnia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.



Rysunek 3 Schemat modelu – źródło: AE Wnioskodawcy; dead – zgon; PD – progresja choroby; PF– bez progresji choroby.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę pacjentów (wiek, odsetek mężczyzn, średnią powierzchnię ciała) przyjęto na podstawie danych dot. populacji pacjentów z Europy i Ameryki Północnej (populacja ROW), uwzględnionych w badaniu RATIONALE-302, stanowiących ok. 20% populacji ogólnej badania (populacja ROW + pacjenci z Azji).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Charakterystyka wejściowa pacjentów w modelu (wg AE Wnioskodawcy)

Parametr	Wartość (SE)	Źródło
Średni wiek [lata]		Badanie RATIONALE-302 (populacja ROW)
Odsetek mężczyzn		
Średnia powierzchnia ciała [m ²]		

Skróty: ROW – populacja uwzględniająca chorych jedynie z Europy i Ameryki Północnej;

Skuteczność kliniczna

Model oparto na wynikach badania klinicznego RATIONALE-302 dot. skuteczności (OS, PFS, TOT) i bezpieczeństwa TIS vs chemioterapia (DOC, PAC oraz IRI)⁵. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania. Na podstawie oceny kryteriów AIC i BIC oraz oceny wizualnej wybrano najlepsze dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych parametrów:

- krzywa OS oraz PFS z badania RATIONALE-302 dla TIS i chemioterapii, odpowiednio: krzywa log-logistyczna, oraz krzywa sklejana ryzyka z 2 węzłami;
- krzywa ToT z badania RATIONALE-302 dla TIS – krzywa sklejana ryzyka z 3 węzłami oraz krzywa log-logistyczna, krzywa ryzyka sklejana 2 węzłami oraz krzywa ryzyka sklejana 1 węzłem odpowiednio dla DOC, PAC oraz IRI;

W modelu uwzględniono wyniki dot. TIS oraz chemioterapii uzyskane wśród populacji ogólnej badania (Europa, Ameryka Północna oraz Azja) dla punktu odcięcia z grudnia 2022 r.

W przypadku komparatora głównego – niwolumabu, wyniki OS, PFS i ToT

⁵ w scenariuszu podstawowym założono zastosowano łączne krzywe OS i PFS, pośrednio zakładając taką samą skuteczność dla wszystkich trzech leków; ToT określono niezależnie dla każdej z opcji leczenia;

W analizie krzywych OS zastosowano korektę o śmiertelność naturalną – w każdym cyklu przyjmowano wyższe prawdopodobieństwo zgonu: z populacji ogólnej Polski⁶ lub z krzywej OS dla TIS i komparatorów. W przypadku krzywych PFS wprowadzono korektę zapewniającą, że odsetek pacjentów w stanie PFS nie przekraczał odsetka pacjentów żyjących (OS) w danym cyklu.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty zakupu leków (rozdz. 3.7.1 AE Wnioskodawcy);
- koszty podania leków (rozdz. 3.7.2 AE Wnioskodawcy);
- koszty monitorowania leczenia (rozdz. 3.7.3 AE Wnioskodawcy);
- koszt kolejnej linii leczenia (rozdz. 3.7.4 AE Wnioskodawcy);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.7.5 AE Wnioskodawcy),
- koszty opieki terminalnej (rozdz. 3.7.6 AE Wnioskodawcy).

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono dwa źródła użyteczności dla stanów zdrowia PFS i PD oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , tj. badanie RATIONALE-302 oraz ATTRACTION-3.

Wartości użyteczności z badania RATIONALE-302 wyznaczono dla stanów zdrowia w zależności od zastosowanego leczenia (TIS lub chemioterapia) oraz wartości łączne, niezależne od zastosowanej terapii. Wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L zostały dostosowane do warunków polskich zgodnie z normami użyteczności zawartymi w publikacji Gorlicki 2019.

Przyjęto założenie, że wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów stosujących TIS oraz NIV są tożsame ze względu na podobny mechanizmów działania obu produktów⁷.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIS vs [REDACTED]

Tabela 31. Wyniki analizy CMA [PLN] – perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną)

Koszty		
Bez RSS		
Koszt zakupu leku [PLN]		
Koszty pozostałe* [PLN]		
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]	155 801	
Z RSS		
Koszt zakupu leku [PLN]		
Koszty pozostałe* [PLN]		
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny^ [PLN]		

* koszt podania, koszt monitorowania, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt kolejnej linii leczenia, koszt opieki terminalnej

⁶ na podstawie tablic trwania życia za rok 2023 – dane GUS

⁷ w ramach wariantu U_1 analizy wrażliwości testowano również wartości użyteczności uzyskane dla NIV z badania ATTRACTION-3;

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów, stosowanie tislelizumabu z perspektywy NFZ generuje [] wydatki w porównaniu do leczenia [] przy uwzględnieniu RSS i o 155 801 PLN przy braku RSS.

Wyniki analizy kosztów-żyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA) dla porównania TIS vs []

Tabela 32 Wyniki analizy CUA oraz CEA – perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną)

Parametr	[]	[]		
		[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
[]		[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
Efekt inkrementalny [LY]		[]	[]	[]
Bez RSS				
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
ICUR [zł/QALY]		536 430	496 426	456 061
ICER [zł/LY]		517 546	478 951	440 006
RSS				
[]	[]	[]	[]	[]
[]	[]	[]	[]	[]
ICUR [zł/QALY]		[]	[]	[]
ICER [zł/LY]		[]	[]	[]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tislelizumabu w miejsce []

Przy uwzględnieniu RSS oszacowana wartość parametru ICUR dla porównania [] wyniosła odpowiednio [], [] oraz [], natomiast w wariancie bez RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła odpowiednio 536 430 PLN/QALY, 496 426 PLN/QALY oraz 456 061 PLN/QALY.

Wartości ICUR w wariancie z RSS dla porównania tislelizumab vs [] oraz w wariancie bez RSS dla porównania TIS vs [] znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W przypadku wariantu z RSS dla porównania tislelizumab vs [] wartość parametru ICUR znajduje się [] progu opłacalności⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie TIS vs [] przeprowadzono w formie CMA. Cenę zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe oszacowano w wariancie z / bez RSS na []. Oszacowana cena jest [] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania TIS vs [], wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy

⁸ 217 641 zł/QALY

wynoszą w wariancie z RSS/ bez RSS:

. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem dodatkowym, tj. w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W przypadku porównania TIS vs , cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji odpowiada cenie zbytu netto, przy której koszty porównywanych terapii są równe.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- dla porównania TIS vs NIV oraz TIS vs CHT:

- horyzont czasowy - 17 lat;
- brak dyskontowania;
- średnia masa ciała i wzrost na podstawie danych GUS dot. populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż.
- sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii dla tislelizumabu – krzywa ryzyka sklejana 4 węzłami;
- brak korekty kosztów terapii ze względu na parametr względnej intensywności dawki (RDI=100%) / parametr pominięcia dawki leku (MD=100%) / łącznie parametrów RDI=100% i MD=100%;
- brak kosztu BSC stosowanego w kolejnej linii leczenia / uwzględnienie kosztu BSC w oparciu o ;
- koszt monitorowania pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia na podstawie świadczenia „okresowa ocena skuteczności terapii”;
- naliczanie kosztów całkowitych kolejnej linii leczenia pacjentom, którzy opuszczają stan bez progresji choroby / koszty całkowite kolejnej linii leczenia naliczane są pacjentom wchodzącym do stanu po progresji choroby;

- dla porównania TIS vs NIV:

- przyjęcie wartości

- dla porównania TIS vs CHT

- przyjęcie danych dot. skuteczności TIS i CHT na podstawie danych pacjentów wyłącznie z Europy i Ameryki Północnej;
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego – rozkład log-normalny dla TIS oraz krzywa ryzyka sklejana 1 węzłem dla CHT
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego bez progresji choroby dla TIS – krzywa ryzyka sklejana 3 węzłami / krzywa ryzyka sklejana 4 węzłami;
- przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania ATTRACTION-3 / na podstawie badania RATIONALE-302 / badania RATIONALE-302 z uwzględnieniem norm polskich z wartością łączną () użyteczności w stanie PD / badania RATIONALE-302 z uwzględnieniem norm polskich z wartością łączną () użyteczności w stanie PD oraz PFS;
- brak korekty użyteczności ze względu na wiek pacjenta / uwzględnienie alternatywnej korekty użyteczności względem wieku, polegającą na porównaniu wartości dla stanów zdrowia z wartościami dla populacji ogólnej Polski i uwzględnianiu niższej z nich;
 - dla porównania TIS vs DOC:
 - sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii– rozkład log-normalny dla DOC;
 - dla porównania TIS vs PAC:
 - sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii– krzywa ryzyka sklejana 4 węzłami dla PAC;
 - dawkowanie PAC 80-100 mg/m² raz na 7 dni;
 - dla porównania TIS vs IRI:
 - sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii– rozkład log-normalny dla PAC;

- przyjęcie [] przez pacjentów / []

Największy wpływ na wyniki analizy z uwzględnieniem RSS mają parametry zakładające:

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 6.2 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS zaprezentowano w rozdz. A.1.3 AE Wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono wykonując 1 000 iteracji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo kosztowej efektywności [redacted] w wariancie z RSS wynosi [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5 oraz A.1.2 AE Wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja w analizie ekonomicznej została określona zgodnie z wnioskiem. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu farmakoekonomicznym oparta została głównie na danych dot. populacji chorych z Europy, Ameryki Północnej z badania RATIONALE-302. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako komparator [] obrał refundowany w ramach PL we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym niwolumab. Jako komparator dodatkowy przyjął chemioterapię (docetaksel, paklitaksel oraz irynotekan). Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK/NIE	W przypadku komparatora [] wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów z uwagi na fakt, [] (rozdz. 4.2.1). W przypadku komparatora dodatkowego – [] wnioskodawca wykonał analizę kosztów-użyteczności oraz analizę kosztów-efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Wnioskodawca przyjął dożywni ([]) horyzont czasowy zarówno w ramach CUA, jak i CMA. W ramach analizy wrażliwości testowano 17-letni horyzont czasowy. Z uwzględnieniem RSS, przyjęcie [] horyzontu czasowego miało pomijalny wpływ na wyniki analizy. Przyjęcie dożywniego horyzontu czasowego pozwala na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionej technologii. Jednakże należy zaznaczyć, iż dane dot. pacjentów pochodzą z badania RATIONALE-302, a dane dot. skuteczności przyjęto dla najdłuższego dostępnego punktu odcięcia, tj. dla 28 grudnia 2022 r. Zaznaczyć należy też, że mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 8,5 miesiąca, w związku z powyższym konieczna była ekstrapolacja danych [], co związane jest z niepewnością. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.1.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazach informacji medycznej Medline (Pubmed) oraz Cochrane. Wnioskodawca nie odnalazł publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Wykorzystane wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej pochodziły z danych raportowanych w badaniach RATIONALE-302 dostosowanych do warunków polskich zgodnie z normami użyteczności z publikacji Gorlicki 2019. Przyjęto, że wartości użyteczności stanów zdrowia dla TIS i NIV są tożsame ze względu na podobny mechanizm działania obu substancji. W ramach analizy wrażliwości testowano użyteczności stanów zdrowia z badania ATTRACTION-3, badania RATIONALE-302 (bez korekty wartości dla populacji polskiej), badania RATIONALE-302 z uwzględnieniem norm polskich z wartością łączną (TIS + CTH) użyteczności w stanie PD oraz badania RATIONALE-302 z uwzględnieniem norm polskich z wartością łączną (TIS + CTH) użyteczności w stanie PD oraz PFS. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto również na podstawie badania RATIONALE-302 lub ATTRACTION-3.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- Do oceny opłacalności TIS wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu są jednocześnie ograniczeniami niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania RATIONALE-302. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, stąd odpowiednie wartości poddano analizie wrażliwości.

Komentarz analityków Agencji:

Wartości dot. charakterystyki pacjentów przyjęto na podstawie danych dla populacji z badania RATIONALE-302, tj. pacjentów z Europy, Ameryki Północnej bez uwzględnienia pacjentów z Azji. W ramach wrażliwości testowano przyjęcie średniej masy ciała i wzrostu na podstawie danych GUS dot. populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż., które skutkowało [redacted] parametru ICUR względem analizy podstawowej dla porównania TIS vs [redacted] (mniej niż [redacted] z / bez RSS).

- Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów dla TIS i CTH przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania RATIONALE-302. Krzywe OS, PFS i ToT były dostępne w ograniczonym horyzoncie czasowym badań klinicznych. Z tego względu niezbędna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Przeprowadzono testowanie przyjętych założeń.

Komentarz analityków Agencji:

Dane dot. skuteczności TIS oraz CHT stanowiły dane uzyskane dla populacji pacjentów z Europy, Ameryki Północnej oraz Azji. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości wykorzystał dane dot. skuteczności TIS i CHT dla pacjentów z Europy i Ameryki Północnej (z wyłączeniem pacjentów z Azji – wariant ROW). Wpływ wariantu ROW [redacted] spowodowało odpowiednio [redacted] wartości parametru ICUR z uwzględnieniem RSS o [redacted]. W przypadku porównania TIS vs [redacted]

- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń

Komentarz analityków Agencji:

W trakcie prac nad analizą opublikowane zostało nowe Obwieszczenie MZ z dnia 17 września 2025 r.⁹, które nie zawiera zmian względem danych kosztowych z Obwieszczenia MZ uwzględnionego przez wnioskodawcę.

Analitycy Agencji zaktualizowali natomiast ceny jednostkowe dodatkowych komparatorów, tj. chemioterapii zgodnie z komunikatem DGL¹⁰ (ceny przyjęte od stycznia 2025 r. do czerwca 2025 r.). Zmiana ta wpłynęła na całkowitych kosztów leczenia chemioterapią w ramieniu komparatora o , Analogicznie odnotowano kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej, co nie miało istotnego wpływu na wnioski końcowe analizy.

W przypadku niwolumabu,

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków

- W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy wynoszący lat (oraz 17 lat w analizie wrażliwości), a w modelu założono, że 5-letnie przeżycie u chorych stosujących tislelizumab wynosi ok. Wartość ta w przedziale 5–10% wskazanym w APD: „czas przeżycia od momentu diagnozy wynosi zaledwie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć szacuje się na 5–10% (...). Przeprowadzona analiza (...) przeżycia wykazała, że w przypadku stadium ograniczonego lokalnie wskaźniki 1-rocznego przeżycia wynoszą około 60–75%, podczas gdy w przypadku przerzutów odległych spadają do 25%”.
- W analizach uwzględnionych w analizie konwergencji uzyskano odmienne wyniki niż w analizie CUA. Jak wskazał Wnioskodawca, różnice te wynikają m.in. z zastosowania odmiennej struktury modelu (model Markowa vs model PSM), innych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz odmiennego sposobu modelowania krzywych przeżycia.

W analizie podstawowej uwzględniono charakterystykę pacjentów z Europy i Ameryki Północnej włączonych do badania RATIONALE-302, natomiast dane dotyczące skuteczności pochodziły z całej populacji badania (obejmującej również pacjentów z Azji). Powoduje to brak pełnej spójności pomiędzy charakterystyką pacjentów a danymi dotyczącymi skuteczności, które zasadniczo powinny odnosić się do tej samej populacji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz z wykorzystaniem skuteczności jedynie dla populacji europejskiej i północnoamerykańskiej. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca wskazał, że w analizie klinicznej zaprezentowano szczegółowe dane z badania RATIONALE-302 w podgrupach regionalnych, które potwierdzają co najmniej porównywalne korzyści w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej względem populacji azjatyckiej (OS: HR = 0,65 [0,43; 0,97] vs HR = 0,73 [0,59; 0,89]).

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w celu identyfikacji błędów danych i struktury obliczeń przeprowadził systematyczne testowanie modelu, obejmujące analizę skrajnych wartości parametrów, weryfikację kodu źródłowego i powtarzalności wyników. Wszystkie wykryte błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały skorygowane.

Walidacja zewnętrzna

Z uwagi na brak badań obserwacyjnych oceniających preparat Tevimbra w populacji objętej wnioskiem, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wykonał porównanie modelu opisanego w AE z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 8 analiz ekonomicznych¹¹, w których populację stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, otrzymujący tislelizumab jako II linię leczenia. Komparator w 6. analizach stanowiła chemioterapia. W celu porównania

⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r>

¹⁰ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl%2C8817.html>

¹¹ Shi 2022, Chen 2024, Liu 2024_b, Liu 2024_c, Yang 2024, Hao 2022, TLI_Tislelizumab 2024, Priedane 2024;

wyników uzyskanych w odnalezionych publikacjach, Wnioskodawca w obliczeniach przyjął horyzont czasowy oraz stopy dyskontowe zgodne z publikacjami.

W wyniku przyjęcia 10-letniego horyzontu czasowego oraz 5% stopy dyskontowej, zastosowanie tislelizumabu w porównaniu z [REDACTED] w ramach niniejszej analizy wiązało się z [REDACTED] QALY o [REDACTED]. Uzyskane wyniki są [REDACTED] z jedną (Liu 2024_b) na cztery z uwzględnionych publikacji¹², w której uzyskano dodatkowe 0,41 QALY; pozostałe analizy wykazywały uzyskanie dodatkowego QALY [REDACTED] zakresie (od 0,22-0,27) w wyniku stosowania TIS vs [REDACTED].

W wyniku przyjęcia 30-miesięcznego horyzontu zgodnie z publikacją Chen 2024¹³, uzyskana dodatkowa wartość [REDACTED] ([REDACTED]) vs wartość z publikacji wynosząca dodatkowe 0,25 QALY (QALY dla TIS vs [REDACTED]: 1,01 vs 0,77).

W publikacjach, w których nie zastosowano CUA, uzyskane QALY wyniosło 0,971 (Yang 2024, 10-letni horyzont, 5% dyskontowanie), 0,87 (Chen 2024, dożywotni horyzont, stopa dyskontowa 5%) oraz 1,02 (Priedane 2024, dożywotni, tj. 38-letni horyzont czasowy, stopa dyskontowa 3,5%) w porównaniu do wartości uzyskanych w ramach niniejszej analizy, tj. 1 [REDACTED] (po przyjęciu odpowiednich danych z publikacji). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.2 AE Wnioskodawcy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne analizy ekonomicznej przyjmując cenę komparatora, tj.

Dodatkowo do oszacowań cen pozostałych substancji tj. docetaksel, paklitaksel oraz irynotekan uwzględniono dane z komunikatu DGL¹⁴ za okres od stycznia do czerwca 2025 r. [REDACTED]

Tabela 34 Obliczenia własne AOTMiT - porównanie kosztów leczenia preparatem Tevimbra vs nivolumab oraz TIS vs chemioterapią (docetaksel, paklitaksel, irynotekan).

Kategoria	Wartość w analizie podstawowej					Wartość w analizie AOTMiT				
	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Łączny koszt leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica TIS vs komparator	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: TIS – tislelizumab; NIV – nivolumab; DOC – docetaksel; PAC – paklitaksel; IRI - irynotekan

W przypadku komparatora dodatkowego, [REDACTED] względem oszacowań przeprowadzonych przez Wnioskodawcę.

¹² Porównujących TIS vs [REDACTED];

¹³ Brak danych dot. horyzontu czasowego w publikacji TLI_Tislelizumab 2024; wyniki wygenerowane przy stopie dyskontowej dla efektów zdrowotnych równej 3,50% oraz horyzoncie czasowym analizy równym 2,5 lat;

¹⁴ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r.; <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl%2C8817.html>

Tabela 35 Obliczenia własne AOTMiT - cena progowa produktu Tevimbra (analiza CMA).

Kategoria	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT
Cena zbytu netto, przy której różnica kosztów=0 TIS vs [redacted] [PLN]	[redacted]	[redacted]

Oszacowana przez analityków Agencji cena zbytu netto, przy której różnica kosztów między technologią wnioskowaną a komparatorem jest równa 0 dla porównania TIS vs [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tevimbra (tislelizumab, TIS) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2026 – grudzień 2027).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) na lata 2022-2026 i Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeń (BASiW), danych literaturowych [redacted].

Przy szacowaniu populacji docelowej założono, że do proponowanego programu lekowego w danym roku kalendarzowym kwalifikowani mogą być pacjenci, u których nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub rozsiały ESCC zdiagnozowano w tym samym roku, jak również w latach poprzednich.

Na podstawie danych KRN oraz MPZ oszacowano liczbę nowych zachorowań na raka przełyku (kod ICD-10: C15) w latach 1999 – 2022 oraz dane dotyczące nowych zachorowań na raka przełyku (kody ICD-10: C15 (nowotwór złośliwy przełyku), C15.0–C15.9 (nowotwór złośliwy przełyku według umiejscowienia) oraz Z85.01 (nowotwór złośliwy przełyku w wywiadzie)) w latach 1999, 2009 oraz 2019 (lata, za które dostępne były dane w ramach MPZ). W celu ekstrapolacji i oszacowania liczebności populacji do roku 2027 założono, że liczba nowych zachorowań będzie wzrastała według trendu liniowego. Odsetek pacjentów z nowotworem o typie płaskonabłonkowym wśród dorosłych pacjentów z rakiem przełyku określono w oparciu o dane polskie z publikacji Matz 2023¹⁵ na podstawie lat 2010-2014 (79,5%).

Rozkład pacjentów z ESCC w podziale na stadia zaawansowania choroby w chwili diagnozy określono na podstawie danych polskich z publikacji Więckowska 2015¹⁶. Założono, że procentowy rozkład pacjentów w podziale na stadium zaawansowania choroby (od I. do IV.) wynosi kolejno: 4,1%, 15,4%, 21,6% oraz 59,0%.

Odsetek pacjentów z nieoperacyjną postacią ESCC w podziale na stadium zaawansowania choroby (od I. do IV.) przyjęto zgodnie z wartością średnią [redacted] i wyniósł on kolejno: [redacted].

¹⁵ Badanie CONCORD-3, w ramach którego zebrano dane z 288 rejestrów populacyjnych (dane dla 743 314 osób) wśród dorosłych (15-99 lat), u których w latach 200-2014 zdiagnozowano nowotwór przełyku. Analizą objęto dane z 60 państw.

¹⁶ w publikacji analizę przeprowadzono w populacji polskiej z rozpoznaniem nowotworu przełyku, dane z MPZ.

Odsetek pacjentów z progresją ze stadium operacyjnego określono na podstawie publikacji Lindenmann 2020¹⁷

Odsetek pacjentów otrzymujących I. linię leczenia systemowego [REDACTED], odsetek pacjentów przyjmujących pochodną platyny w ramach I. linii ([REDACTED] oraz odsetek pacjentów otrzymujących II. linię leczenia [REDACTED] przyjęto [REDACTED]

Podsumowanie oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36 Liczebność populacji docelowej w latach 2026-2027 – podsumowanie oszacowań (źródło: BIA wnioskodawcy)

Parametr		Odsetek	2026	2027
Liczba nowych zachorowań na nowotwór przełyku (ICD-10: C15) – pacjenci dorośli		-	2 215	2 231
Pacjenci z typem płaskonabłonkowym		79,5%	1 760	1 773
Stadium zaawansowania nowotworu	Stadium IV	59,0%	1 038	1 046
	Stadium III	21,6%	380	382
	Stadium II	15,4%	271	273
	Stadium I	4,1%	72	72
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem w zależności od stadium zaawansowania	Stadium IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Stadium III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Stadium II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Stadium I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z operacyjnym nowotworem w zależności od stadium zaawansowania	Stadium IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Stadium III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Stadium II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Stadium I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresja do choroby zaawansowanej z niższych stadiów		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci otrzymujący leczenie systemowe w ramach I linii leczenia		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci leczeni chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci leczeni w II linii		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia TIS		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej – pacjenci leczeni TIS w scenariuszu nowym (po uwzględnieniu udziałów w rynku)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Udziały w rynku

Udziały rynkowe porównywanych leków oraz prognozowane rozpowszechnienie leku Tevimbra oszacowano na podstawie [REDACTED]

Tabela 37 Udziały leków uwzględnione w analizie podstawowej – scenariusz istniejący i nowy

Schemat	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I. rok	II. rok	I. rok	II. rok
TIS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DOC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹⁷ Retrospektywne badanie jednośrodkowe, w którym oceniono ryzyko nawrotu choroby lub zgonu po resekcji chirurgicznej guza.

Schemat	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I. rok	II. rok	I. rok	II. rok
PAC				
IRI				
NIV				
Suma				

DOC – docetaksel; IRI – irynotekan; NIV – niwolumab; PAC – paklitaksel; TIS – tislelizumab

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym,
- koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym,
- koszty monitorowania stanu pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia,
- koszty monitorowania stanu pacjenta po progresji choroby,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2.8 BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku – ESCC 2. Linia		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię (TIS) w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Tevimbra w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi wzrost wydatków płatnika o ok. 1,33 mln PLN w I. roku i o ok. 3,77 mln PLN w II. roku refundacji (bez uwzględnienia RSS) oraz (z uwzględnieniem RSS).

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Tevimbra				
Koszty komparatora				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty Tevimbra	■	■	■	■
Koszty komparatora	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty Tevimbra	■	■	■	■
Koszty komparatora	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	1,33	3,77	■	■

* w ramach kosztów pozostałych wchodziły koszty: podania, monitorowania, kolejnych linii po progresji choroby (radioterapia paliatywna, leczenie żywieniowe, stenty, leczenie bólu / pobyt w hospicjum domowym), koszty opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości przy przyjęciu alternatywnych założeń dla poszczególnych parametrów:

a) parametry populacyjne:

- wariant A: liczba nowych zachorowań na nowotwór przełyku wśród dorosłych (na podstawie danych A1: KRN);
- wariant B: odsetek pacjentów z typem płaskonabłonkowym (na podstawie danych literaturowych: B1 Tinusz 2020, B2 Arnold 2020);
- wariant C: stadium zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (na podstawie danych: C1 Then 2020);
- wariant D: odsetek pacjentów ze stadium nieoperacyjnym w momencie diagnozy (na podstawie: ■);
- wariant E: odsetek pacjentów z progresją ze stadium operacyjnego (na podstawie: E1 Lindenmann 2020 – tylko przerzuty odległe);
- wariant F: odsetek pacjentów otrzymujących I linię leczenia systemowego (na podstawie ■);
- wariant G: odsetek pacjentów otrzymujących pochodną platyny w I linii leczenia systemowego (na podstawie ■);
- wariant H: odsetek pacjentów otrzymujących II linię leczenia systemowego (na podstawie ■);

b) parametry dotyczące udziałów leków:

- wariant I: rozpowszechnienie TIS (na podstawie ■)

c) parametry dotyczące charakterystyki populacji:

- wariant J: charakterystyka populacji (J1: średnia masa i wzrost na podstawie danych GUS dot. populacji ogólnej Polski ≥18 r.ż.);

d) parametry dawkowania:

- wariant K: dawkowanie PAC (K1: 80–100 mg/m² raz na 7 dni);
- wariant L: względna intensywność dawki oraz pominięcie dawki leku (L1: brak uwzględnienia w obliczeniach RDI (RDI = 100%), L2: brak uwzględnienia w obliczeniach MD (MD = 100%), L3: brak uwzględnienia w obliczeniach RDI oraz MD (RDI = 100%, MD + 100%));

- e) parametry dotyczące kolejnej linii leczenia:
- wariant M: rozkład terapii uwzględnionych w ramach BSC stosowanego w kolejnej linii leczenia (M1 brak uwzględnienia kosztu BSC w obliczeniach, M2 rozkład BSC w oparciu o opinie jednego eksperta);
- f) parametry kosztowe:
- wariant N: koszt monitorowania pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia (N1 ocena skuteczności chemioterapii);
 - wariant O: sposób naliczania kolejnych linii leczenia (O1 koszty naliczane dla pacjentów opuszczających stan braku progresji choroby, O2 koszty naliczane dla pacjentów wchodzących do stanu po progresji choroby);
- g) parametry dotyczące efektywności:
- wariant P: dane z analizy ekonomicznej (P1 uwzględnienie wyników symulacji dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują najniższe wydatki całkowite dla TIS w horyzoncie 2-letnim (bez uwzględnienia dyskontowania) – scenariusz PFS_TIS_1 analizy ekonomicznej, P2 uwzględnienie wyników symulacji dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują najwyższe wydatki całkowite dla TIS w horyzoncie 2-letnim (bez uwzględnienia dyskontowania) – scenariusz ROW analizy ekonomicznej).



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRn, MPZ, danych literaturowych [redacted] Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących lek Tevimbra w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku analizy. Natomiast ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – dr n. med. Wiesław Bał (KW w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż z 400 pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, ok. 100 pacjentów będzie stosować lek Tevimbra po objęciu go refundacją. Komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały przyjęte na podstawie [redacted] Wnioskodawca przyjął, że lek Tevimbra osiągnie [redacted] udziałów w II. roku refundacji. Komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca wskazuje, iż [redacted] we wnioskowanym wskazaniu stosowane są: niwolumab (NIV), docetaksel w monoterapii (DOC), paklitaksel w monoterapii (PAC), irynotekan w monoterapii (IRI) oraz połączenie fluorouracylu z irynotekaniem (FU + IRI). W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono osobne porównanie z NIV, DOC, PAC oraz IRI. W ramach analizy wpływu na budżet analogicznie do AE schemat FU + IRI nie został wyszczególniony jako osobny komparator, a koszty związane z jego zastosowaniem w populacji docelowej uwzględniono w ramach komparatora określanego jako IRI. Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – dr n. med. Wiesław Bał w swojej opinii jako aktualnie stosowane leczenie wymienił niwolumab a jako subst. czynne stosowane w ramach chemioterapii wymienił: paklitaksel, docetaksel i irynotekan – są tym samym zbieżne z komparatorami obranymi przez wnioskodawcę. Ekspert kliniczny jako dodatkowe aktualnie stosowane technologie medyczne wskazał leczenie objawowe (leki przeciwbólowe (opiaty), opieka hospicyjna, żywienie do- i pozajelitowe). Wybór komparatorów jest zasadny. Szczegóły zamieszczono w rozdz. 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Tislelizumab (Tevimbra) aktualnie nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu ESCC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Biorąc pod uwagę prognozowaną liczebność populacji docelowej zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest niewystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania we wszystkich wariantach analizy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą przyjęcie alternatywnych założeń dla poszczególnych parametrów i założeń analizy.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych (KRN, NFZ, Mapy Potrzeb Zdrowotnych), danych literaturowych [redacted] Każda prognoza oparta na danych historycznych oraz na opiniach ekspertów (wyniki badania ankietowego) jest obarczona ryzykiem, błędem prognozy lub rozbieżnością względem przyszłej praktyki klinicznej.

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN, MPZ, danych literaturowych [redacted] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba nowych zachorowań

na nowotwór przełyku¹⁹ (ICD-10: C15) wyniesie w 2026 r. 2 215 pacjentów a w 2027 r. 2 231 pacjentów. Natomiast prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących leczenie lekiem Tevimbra w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [] pacjentów w I roku oraz [] w II roku analizy.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie. Według pozyskanych danych NFZ w latach 2022-2024 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C15 (nowotwór złośliwy przełyku) mieściła się w zakresie od 3 334 do 3 528 pacjentów. W roku 2025 (dane za okres do czerwca 2025 r.) liczba rozpoznanych wyniosła 2 245. W zależności od podkodu ICD-10 liczba chorych w danym roku kalendarzowym wahała się od 175 do 2 249 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów w zależności od linii leczenia i zaawansowania choroby.

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – dr n. med. Wiesław Bal (KW w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał natomiast na [] liczebność populacji docelowej, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię (400 pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, z czego ok. 100 pacjentów będzie stosować lek Tevimbra pod objęciem go refundacją).

Ze względu na [] w oszacowaniu populacji między obliczeniami wnioskodawcy a szacunkami eksperta ankietowanego przez Agencję, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.2 niniejszej AWA.

Brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych na temat raka przełyku, szczególnie w kontekście progresji choroby po pierwszej linii leczenia oraz odsetka pacjentów z nieoperacyjną postacią ESCC. Z tego względu wnioskodawca dokonał ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów, obliczenia opart również na [], co wiąże się z ograniczeniami oszacowań. Dodatkowo należy podkreślić [] w oszacowaniach populacji docelowej przedstawionych przez wnioskodawcę, a oszacowaniami przedstawionymi przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Jednakże oszacowania populacji przedstawione przez eksperta klinicznego należy traktować jako wariant [] oszacowań populacji.

Komentarz analityków Agencji: W celu weryfikacji założeń wnioskodawcy przeanalizowano dane NFZ. Analiza liczby leczonych pacjentów z rakiem przełyku poszczególnymi substancjami czynnymi zgodnie z danymi NFZ pozwala zauważyć, że nominalnie najczęściej stosowaną substancją czynną jest niwolumab w ramach programu lekowego. Docetaksel, irynorekan i paklitaksel stosowane są u nominalnie niższej liczby pacjentów. Analizując dane NFZ można przypuszczać, że założenia Wnioskodawcy dotyczące aktualnego rozkładu udziałów leków wśród pacjentów z rakiem przełyku są []

Rozpowszechnienie terapii lekiem Tevimbra, udział i przejęcie rynku Wnioskodawca określił []. Założono, że lek Tevimbra osiągnie docelowe [] udziałów w II. roku refundacji i przejmie (kolejno w I. i II. roku analizy) [] udziałów [] niwolumabu. W analizie [] pozostałe schematy wchodzące w skład komparatora tj.: DOC, PAC oraz IRI []. Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję – dr n. med. Wiesław Bal w swojej opinii [] wskazał, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej TIS zastępować będzie [] niwolumab (przejęcie udziałów rynku z 30% na 15%). Refundacja TIS nie wpłynie natomiast na udziały chemioterapii (tj.: paklitaksel, decetaksel i irynorekan) oraz leczenia objawowego (leki przeciwbólowe (opiaty), opieka hospicyjna, żywienie do- i pozajelitowe). A tislelizumab przejmie docelowo ok. 1/4 rynku leków []

Natomiast w raporcie WS.425.17.2023²⁰ z dn. 23.02.2024 r. oceniającym technologię Tevimbra (ocena technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024), ekspert wskazał, że lek

¹⁹ za BIA wnioskodawcy: Na potrzeby analizy dla uproszczenia obliczeń założono, że wszyscy pacjenci diagnozowani w danym roku z ESCC, którzy w całym przebiegu choroby/leczenia będą spełniać kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, będą je spełniać już w roku diagnozy nowotworu. Założenie takie prowadzi do zawyżenia liczebności populacji docelowej poprzez zbyt szybkie przypisanie części pacjentów spełnienia kryteriów proponowanego programu lekowego, jednak jest to równoważne z pominięciem w obliczeniach pacjentów zdiagnozowanych z ESCC w latach poprzednich, którzy kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego spełnialiby w horyzoncie czasowym niniejszej analizy. Ze względu na niewielkie różnice pomiędzy liczbą nowo zdiagnozowanych rocznie chorych w ostatnich latach i w przeprowadzonych prognozach, uproszczenie to nie wpływa na wnioski płynące z przeprowadzonej analizy.

²⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2017%202023%20TLI%20Tevimbra%20BIP_REOPTR.pdf
we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiały

Tevimbra będzie odbierać udziały jedynie od chemioterapii, a nie od niwolumabu. W ramach pisma dot. uzupełnień wymagań minimalnych do analiz na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyjaśnienia dotyczące przyjętego odsetka przejęcia rynku NIV przez TIS, odniósł się również do odmiennych założeń potencjalnego przejęcia rynku przez lek Tevimbra z raportu Agencji TLI: „*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.*”

- Dane dotyczące efektywności uwzględnionych interwencji przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Lek Tevimbra jest aktualnie oceniany w AOTMiT w ramach innego wniosku refundacyjnego we wskazaniu: *w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę lub pochodną platyny i taksan (paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia) w ramach tego samego programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”*.

Możliwość wprowadzenia do refundacji leku Tevimbra również w I. linii leczenia może wpłynąć na potencjalny rozkład pacjentów w programie lekowym na różnych etapach leczenia. Należy podkreślić, że ścieżka postępowania terapeutycznego będzie uzależniona od zaawansowania choroby w momencie diagnozy. Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby w I. linii będą prawdopodobnie leczeni skojarzeniem TIS+CHT i zgodnie z zapisami PL, nie będą mogli skorzystać z leczenia monoterapią TIS w II. linii. Natomiast pacjenci z mniej zaawansowaną postacią choroby, będą mogli być leczeni chemioterapią. Tym samym można przypuszczać, że wprowadzenie do refundacji TIS+CHT w I. linii leczenia może wpłynąć na liczebności populacji TIS leczonej wnioskowaną terapią w II. linii leczenia. Wnioskodawca nie odniósł się do tej kwestii w analizach.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ceny pozostałych substancji czynnych przyjęto na podstawie komunikatów DGL za okres od stycznia do czerwca 2025 r.

Uwzględnienie [REDACTED] dla niwolumabu skutkuje [REDACTED] kosztów inkrementalnych [REDACTED] w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Koszty inkrementalne wyliczone w ramach obliczeń własnych przedstawiono w poniższej tabeli.

płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 41 Obliczenia własne AOTMiT z uwzględnieniem [REDAKTOWANE] – koszty inkrementalne

Wariant	bez RSS				z RSS			
	Koszty	% zmiana	Koszty	% zmiana	Koszty	% zmiana	Koszty	% zmiana
	I rok		II rok		I rok		II rok	
Analiza podstawowa wnioskodawcy	1,33	-	3,77	-	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Obliczenia własne – RSS dla NIV	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Dodatkowo ze względu na [REDAKTOWANE] w oszacowaniu populacji między obliczeniami wnioskodawcy a szacunkami eksperta ankietowanego przez Agencję, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych uwzględniając opinię eksperta. Przyjęto liczebność populacji: 100 pacjentów w obu latach refundacji.

Ze względu na ograniczenia modelu przeprowadzono proste zestawienie kosztów inkrementalnych analizy podstawowej wnioskodawcy oraz kosztów inkrementalnych przy założeniu liczebności populacji zgodnie z opinią eksperta klinicznego. Koszty przyjęto zgodnie z założeniami modelu wnioskodawcy. Przyjęcie populacji na podstawie opinii eksperta wiąże się z [REDAKTOWANE] kolejno w I. i w II. roku analizy. Liczebność populacji oszacowaną przez eksperta należy traktować jako wariant [REDAKTOWANE] oszacowań populacji.

Koszty inkrementalne wyliczone w ramach obliczeń własnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42 Obliczenia własne AOTMiT – liczebność populacji docelowej na podstawie opinia eksperta – koszty inkrementalne

Wariant	bez RSS				z RSS			
	Koszty	% zmiana	Koszty	% zmiana	Koszty	% zmiana	Koszty	% zmiana
	I rok		II rok		I rok		II rok	
Analiza podstawowa wnioskodawcy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Opinia eksperta – 100 pacjentów w każdym roku analizy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał, na niejasność zapisu w części *Kryteria kwalifikacji* do PL: „chorzy, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia)”.

W jego ocenie nie jest jasne, czy w zamyśle ustawodawcy kryterium to obejmuje również pacjentów *leczonych chemioradioterapią z udziałem pochodnych platyny*. *Potencjalnie tacy chorzy spełnialiby wskazane kryterium*. Jeżeli jednak nie było to intencją, zapis należałoby *chyba doprecyzować*, wskazując jednoznacznie, że chodzi o *leczenie pochodnymi platyny stosowane w chorobie przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej*.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tevimbra (tislelizumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.09.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: tislelizumab, Tevimbra.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (PBAC 2024), 1 rekomendację negatywną (HAS 2025), 1 ocenę wykazującą brak dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu (IQWiG 2025/G-BA 2025). W przypadku 1 rekomendacji odstąpiono od wydania oceny z powodu wycofania materiałów analitycznych przez wnioskodawcę (NICE 2025).

W rekomendacji pozytywnej PBAC uznał tislelizumab za klinicznie równoważny niwolumabowi w leczeniu zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów żołądka i przełyku, rekomendując jego refundację na podstawie analizy minimalizacji kosztów.

W rekomendacji negatywnej HAS zwrócono uwagę, że wnioskodawca oparł się na wynikach badania RATIONALE-302, w którym tislelizumab porównywano jedynie z chemioterapią. Zaznaczono, że skuteczność leku nie została odniesiona do aktualnej praktyki klinicznej we Francji, gdzie standardem jest immunochemioterapia w pierwszej linii leczenia (z wyjątkiem pacjentów niekwalifikujących się). W efekcie przedstawione dane nie pozwalają ocenić skuteczności tislelizumabu u pacjentów, którzy zgodnie z obowiązującą praktyką otrzymali już immunoterapię w skojarzeniu z chemioterapią.

W ocenie G-BA nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej tislelizumabu, gdyż pomimo prawidłowego wskazania niwolumabu jako odpowiedniego komparatora, wnioskodawca przedstawił wyłącznie wyniki badania RATIONALE-302, w którym stosowano chemioterapię jako ramię porównawcze, co uniemożliwiło właściwą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa względem standardu leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla <nazwa handlowa leku / substancja czynna>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025*	w monoterapii, leczenie nieoperacyjnego, zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku po chemioterapii opartej na platynie.	Rekomendacja: negatywna Komitet uznał, że korzyść kliniczna stosowania tislelizumabu we wskazaniu objętym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu jest niewystarczająca, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych. <u>Uzasadnienie:</u> - Stosunek skuteczności do bezpieczeństwa nie został dostatecznie wykazany, ze względu na brak solidnych danych w populacji pacjentów, którzy obecnie mogliby realnie odnieść korzyść z terapii. Pacjenci wcześniej leczeni anty-PD1 byli w badaniu wykluczeni, a ekspresja PD-L1 nie stanowiła czynnika stratyfikacji, co uniemożliwia ocenę efektu tislelizumabu w populacji odpowiadającej aktualnej ścieżce leczenia. Brak jest także danych dotyczących skuteczności u pacjentów z niską ekspresją PD-L1 (TPS < 1% lub CPS < 10) bądź z przeciwwskazaniami do immunoterapii, którzy potencjalnie mogliby nie otrzymać immunoterapii w pierwszej linii. Ponadto, niska reprezentatywność pacjentów rasy kaukaskiej (ok. 20%) oraz brak formalnych wyników jakości życia ograniczają możliwość pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w kontekście francuskiej populacji pacjentów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- na podstawie badania RATIONALE-302, w którym tislelizumab porównywano z chemioterapią (paklitaksel, docetaksel, iryrotekan), lek w monoterapii nie znajduje miejsca w aktualnej ścieżce leczenia raka płaskonabłonkowego przełyku we Francji. Wynika to z faktu, że badanie zostało zaprojektowane w okresie, gdy standardem była chemioterapia, podczas gdy obecnie stosuje się schematy immunochemioterapii.
IQWiG 2025/ G-BA 2025*	dorośli pacjenci z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny	Rekomendacja: brak dodatkowej korzyści klinicznej <u>Uzasadnienie:</u> W ramach procedury oceny dodatkowej korzyści klinicznej dla tislelizumabu (Tevimbra) u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny, wnioskodawca prawidłowo wskazał niwolumab jako właściwy komparator. Problemem był brak odpowiednich danych klinicznych dla porównania tislelizumabu z obranym komparatorem. • Wnioskodawca przedstawił wyniki badania RATIONALE-302, w którym tislelizumab został porównany z chemioterapią (docetaksel, paklitaksel, iryrotekan). • Badanie to nie uwzględniało niwolumabu jako ramienia kontrolnego, przez co nie dostarcza właściwego materiału porównawczego w odniesieniu do uznanego komparatora. • Tym samym nie istnieją bezpośrednie ani pośrednie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu względem niwolumabu. w konsekwencji G-BA uznał, że dodatkowa korzyść tislelizumabu w ocenianym wskazaniu nie została udowodniona, ponieważ brak jest odpowiednich badań porównawczych wobec właściwego komparatora.
PBAC 2024	zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka i przełyku (ang. gastro-oesophageal cancer)	Rekomendacja: pozytywna W przypadku spełnienia kryteriów klinicznych: - pacjent nie może być wcześniej leczony (aż do rozpoczęcia terapii tym lekiem) inhibitorem PD-1/PD-L1 w leczeniu raka żołądka i przełyku, oraz - pacjent musi mieć, w momencie rozpoczynania leczenia tym lekiem, stan sprawności wg WHO (WHO performance status) nie wyższy niż 1. <u>Uzasadnienie:</u> W wyniku zgłoszonego wniosku PBAC dostosował kryteria dla tislelizumabu zgodnie z rozszerzonymi uprzednio kryteriami dla niwolumabu uwzględniając rozszerzenie dostępu do tislelizumabu na zaawansowane lub przerzutowe nowotwory żołądka i przełyku, bez ograniczeń co do statusu PD-L1, linii leczenia, terapii skojarzonej czy statusu HER2. Decyzję oparto m.in. na podstawie danych z badania RATIONALE-306 (tislelizumab + CHT vs placebo + CHT), a także porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa (działania niepożądane stopnia 3 lub 4) na podstawie badań między tislelizumabem a niwolumabem. Wynik porównania pośredniego wykazał niegorszą (ang. non-inferior) skuteczność i bezpieczeństwo TIS vs NIV; PBAC przyjął więc podejście minimalizacji kosztów (lek równoważny).

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

Skróty: HAS - Haute Autorité de Santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; CHT -chemioterapia; PD-1/PD-L1 – białko zaprogramowanej śmierci komórki 1/ ligand białka zaprogramowanej śmierci komórki 1; TIS – tislelizumab; NIV – niwolumab; CPS – łączny wynik pozytywny; TPS - wskaźnik proporcji guza stosowany w onkologii do określenia ekspresji białka PD-L1 w komórkach nowotworowych

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Płaskonabłonkowy rak przełyku, 2 linia		
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie, tylko ustalona cena	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie, tylko ustalona cena	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	Płaskonabłonkowy rak przełyku, 2 linia		
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Tak	Płaskonabłonkowy rak przełyku, 2 linia		
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Płaskonabłonkowy rak przełyku, 2 linia		
Norwegia	Tak	Tak	Płaskonabłonkowy rak przełyku, 2 linia		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie, tylko ustalona cena	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Tevimbra w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku w ramach drugiej linii finansowany jest bez ograniczeń w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Ekonomiczna	Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków, marzec 2025
Analiza Kliniczna	Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, marzec 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków, marzec 2025 (aktualizacja wrzesień 2025)
Analiza wpływu na budżet	Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków, marzec 2025
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 14 sierpnia 2025 r. znak sprawy: DRe.423.1.2.2025.3.PZ– lek Tevimbra, BeiGene Poland Sp. z o.o. Warszawa, 2 września 2025
Uzupełnienie analiz	Uzupełnienie analiz. Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2025

Badania pierwotne i wtórne

Ajani 2024 (RATIONALE-302)	Ajani, J., El Hajbi, F., Cunningham, D., Alsina, M., Thuss-Patience, P., Scagliotti, G. V., ... & Van Cutsem, E. (2024). Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. <i>ESMO open</i> , 9(1), 102202. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102202
Kato 2019 (ATTRACTION-3)	Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y., Chin, K., ... & Kitagawa, Y. (2019). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 20(11), 1506-1517. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6
Liu 2024	Liu, S., Dou, L., & Li, S. (2024). Immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy as second-line therapy for advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. <i>Therapeutic Advances in Gastroenterology</i> , 17, 17562848241233134. https://doi.org/10.1177/17562848241233134
Shen 2022 (RATIONALE-302)	Shen, L., Kato, K., Kim, S. B., Ajani, J. A., Zhao, K., He, Z., ... & RATIONALE-302 Investigators. (2022). Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study. <i>Journal of clinical oncology</i> , 40(26), 3065-3076. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926
Yang 2024	Yang, X., Zheng, X., Hu, S., Huang, J., Zhang, M., Huang, P., & Wang, J. (2024). Immune checkpoint inhibitors as the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis. <i>BMC cancer</i> , 24(1), 654. https://doi.org/10.1186/s12885-024-12423-2
Yang 2025	Yang, F., Dan, M., Shi, J., Fan, L., Zhang, H., Jian, T., ... & Chen, W. (2025). Efficacy and safety of PD-1 inhibitors as second-line treatment for advanced squamous esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis with a focus on PD-L1 expression levels. <i>Frontiers in Immunology</i> , 15, 1510145. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1510145

Wytyczne kliniczne i finansowe

DGHO 2024	Lorenez et al. Onkopedia (2024). Esophageal Cancer. Dostęp: https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/esophageal-cancer/@guideline/html/index.html (dostęp: 24.09.2025).
ESMO 2022	Obermannová, R., Alsina, M., Cervantes, A., Leong, T., Lordick, F., Nilsson, M., ... & ESMO Guidelines Committee. (2022). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> , 33(10), 992-1004. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003
ESMO 2025	Obermannová, R. L., Leong, T., & ESMO Guidelines Committee. (2025). ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. <i>ESMO open</i> , 10(2), 104134. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.104134
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss; Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Tislelizumab (oesophageal squamous cell carcinoma, after previous therapy); https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11573/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1125_TrG_EN.pdf (dostęp: 24.09.2025 r.)
HAS 2025	HAS 2025; TEVIMBRA (tislelizumab) - Oesophageal squamous cell carcinoma; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3557273/en/tevimbra-tislelizumab-oesophageal-squamous-cell-carcinoma (data dostępu: 24.09.2025 r.)
NCCN ver.3 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Poland, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2025 0 August 1,2025; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_poland.pdf
NICE 2025	NICE 2025. Tislelizumab for treating unresectable advanced oesophageal squamous cell cancer after platinum-based chemotherapy (terminated appraisal); https://www.nice.org.uk/guidance/ta1068 (dostęp: 24.09.2025 r.)

PBAC 2024 PBAC 2024. Tislelizumab, Solution concentrate for IV infusion 100 mg in 10 mL, Tevimbra®, BeiGene Aus Pty Ltd. (Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/tislelizumab-psd-nov-2024.pdf> (dostęp 24.09.2025 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Tevimbra Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra (data aktualizacji: 16.09.2025 r.)

Golicki 2019 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. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00811-7>

Lindenmann 2020 Lindenmann, J., Fediuk, M., Fink-Neuboeck, N., Porubsky, C., Pichler, M., Brcic, L., ... & Smolle-Juettner, F. M. (2020). Hazard curves for tumor recurrence and tumor-related death following esophagectomy for esophageal cancer. *Cancers*, 12(8), 2066. <https://doi.org/10.3390/cancers12082066>

Matz 2023 Matz, M., Valkov, M., Šekerija, M., Luttman, S., Caldarella, A., Coleman, M. P., ... & 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. <https://doi.org/10.1002/cac2.12457>