



Rekomendacja nr 141/2025

z dnia 9 października 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie 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)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w programie lekowym B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Wniosek dotyczy włączenia tislelizumabu (TIS) do programu lekowego B.58. w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia). Aktualnie pacjenci mają dostęp do leczenia niwolumabem w monoterapii oraz chemioterapii standardowej (docetaksel [DOC], paklitaksel [PAC], irynotekan [IRI]). Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że monoterapia niwolumabem, pembrolizumabem lub tislelizumabem jest preferowaną opcją leczenia zaawansowanego ESCC po wcześniejszej chemioterapii platynowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS) w II leczenia ESCC oparto o wyniki badania RCT RATIONALE-302, które wykazały istotne statystycznie korzyści stosowania tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego (OS), ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz w wybranych domenach jakości życia pacjentów. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), całkowitej odpowiedzi (ORR) ani stabilizacji choroby (SD). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tislelizumab z niwolumabem,

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie TIS w miejsce niwolumabu wiąże się z wyższymi kosztami. W analizie użyteczności kosztów wskazano, że stosowanie TIS w porównaniu z chemioterapią (CTH) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR w wariancie z RSS znajdują się poniżej progu opłacalności względem porównania z IRI oraz powyżej progu w porównaniu z DOC i PAC.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, wg analizy wnioskodawcy prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS, wyniesie od [redacted] w pierwszym roku do ok. [redacted] w drugim roku refundacji. Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii. Analiza uwzględniająca zaktualizowaną liczebność populacji docelowej wynikającą z opinii eksperta klinicznego wskazuje, że refundacja produktu Tevimbra w wnioskowanym wskazaniu prowadzi do wzrostu wydatków publicznych o ok. [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

Podsumowując, nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej względem dostępnej immunoterapii, natomiast analiza ekonomiczna wskazuje na wyższe koszty stosowania TIS w porównaniu z niwolumabem oraz brak opłacalności kosztowej względem docetakselu i paklitakselu. Mając

na uwadze powyższe, Prezes Agencji, po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości, uznaje finansowanie tislelizumabu w ocenianej populacji za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280, cena zbytu netto: [redacted] wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.58., w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15) to nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, powstający z tkanek wyścielających przełyk. Około 90–95% wszystkich nowotworów przełyku stanowią dwa główne typy histologiczne:

- rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*) – wywodzący się z nabłonka płaskiego i zlokalizowany najczęściej w środkowej części przełyku;
- rak gruczołowy (*adenocarcinoma*) – wywodzący się z komórek z nabłonka gruczołowego i zlokalizowany najczęściej w dolnej części przełyku.

Rokowanie w raku płaskonabłonkowym przełyku (ESCC) jest ściśle uzależnione od stopnia zaawansowania choroby. Ze względu na fakt, iż większość przypadków diagnozowana jest w stadium z obecnością przerzutów regionalnych lub odległych, mediana przeżycia od momentu rozpoznania wynosi zaledwie kilka miesięcy, a odsetek 5-letnich przeżyć szacowany jest na 5–10%.

Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności na ESCC. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2021 roku odnotowano 1 372 przypadki zachorowań, a standaryzowany współczynnik zapadalności (ASR) wynosił 3,2 na 100 tys. mężczyzn oraz 0,7 na 100 tys. kobiet.

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2022–2024 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C15 (nowotwór złośliwy przełyku) wynosiła odpowiednio 3 334, 3 528, 3 527.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał niwolumab w monoterapii oraz chemioterapie standardowe (docetaksel, paklitaksel, irynotekan).

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Produkt Tevimbra jest wskazany m.in. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowanie wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy RATIONALE-302 (Ajani 2024), oceniające skuteczność tislelizumabu (TIS) w porównaniu ze standardowym postępowaniem, tj. wyborem badacza pomiędzy paklitakselem, docetakselem lub irynotekaniem w monoterapii, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po pierwszej linii leczenia systemowego.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tislelizumab względem niwolumabu (NIV), uwzględniono [redacted]

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie TIS vs CHT (RCT RATIONALE-302)

Analiza wyników badania RATIONALE-302 (data odcięcia danych [redacted]) wykazała istotne statystycznie różnice (IS) na korzyść TIS w porównaniu z CHT w zakresie:

– przeżycia całkowitego (OS):

- w populacji ITT – [redacted]
- w populacji europejskiej / północnoamerykańskiej – [redacted]

– odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) – [redacted]

– potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (cORR) – [redacted]

– częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) – [redacted]

W badaniu RATIONALE-302 (data odcięcia danych 1 XII 2020 – okres obserwacji 18 tyg.) w zakresie oceny jakości życia TIS wykazał istotną poprawę względem CHT w zakresie ogólnego stanu zdrowia - GHS/QoL (MD=8,1 [95%CI: 3,4; 12,8]), funkcjonowania fizycznego (MD=4,2 [95%CI: 0,4; 8,1]) i zmęczenia (MD=-5,4 [95%CI: -10,5; -0,3]) (EORTC QLQ-C30) oraz jedzenia (MD=-5,2 [95%CI: -10,3; 0,0]) (EORTC QLQ-OES18). Korzyści potwierdzono również w skali VAS (EQ-5D-5L) – MD=5,30 (95%CI: 2,60; 8,00). W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej nie stwierdzono istotnych różnic.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), całkowitej odpowiedzi (CR) i stabilizacji choroby (SD) (data odcięcia danych [redacted])

Porównania pośrednie - TIS vs NIV

[redacted]

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie TIS vs CHT (RCT RATIONALE-302)

W badaniu RATIONALE-302 (data odcięcia danych [redacted]) w grupie TIS w porównaniu z CHT odnotowano [redacted] występowania:

[redacted] zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) \geq 3. stopnia - [redacted]

– TEAE prowadzących do przerwania leczenia - [redacted]

– zgonów ogółem - [redacted]

– TEAE prowadzących do modyfikacji dawki – [redacted]

– zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) ogółem – [redacted]

– TRAE \geq 3. stopnia – [redacted]

– TRAE prowadzących do zaprzestania leczenia – [redacted]

– TRAE prowadzących do modyfikacji dawki – [redacted]

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania TEAE ogółem, ciężkich, TEAE prowadzących do zgonów, reakcji związanych z wlewem, ciężkich TRAE oraz TRAE prowadzących do zgonów.

Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej oraz analizach wnioskodawcy.

Porównania pośrednie - TIS vs NIV

[redacted]

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących tislelizumab z niwolumabem, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Populacja badana w RATIONALE-302 była w przeważającej części azjatycka, co ogranicza możliwość pełnego uogólnienia wyników na populację europejską.

Dodatkowo, istnieją rozbieżności między populacją badaną a proponowaną populacją docelową. W badaniu RATIONALE-302 kwalifikowano pacjentów z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia systemowego, obejmującego zarówno chemioterapię, jak i chemioradioterapię. Natomiast w proponowanych kryteriach kwalifikacji do programu lekowego wskazano jedynie na wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny, bez jednoznacznego odniesienia do chemioradioterapii.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania TIS vs NIV oraz analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównań TIS vs CTH (docetaksel [DOC], paklitaksel [PAC] oraz irynotekan [IRI]). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto [REDACTED] horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TIS:

- jest droższe w miejsce NIV – różnica kosztów z RSS to [REDACTED] (bez RSS: 155 801 zł);
- w miejsce DOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 536 430 zł/QALY w wariacie bez RSS i [REDACTED] w wariacie z RSS. Wartości ICUR przekraczają próg opłacalności (217 641 zł/QALY);
- w miejsce PAC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 496 426 zł/QALY w wariacie bez RSS i [REDACTED] w wariacie z RSS. Wartości ICUR przekraczają próg opłacalności (217 641 zł/QALY);
- w miejsce IRI jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 456 061 zł/QALY w wariacie bez RSS i [REDACTED] w wariacie z RSS. Wartość ICUR z RSS nie przekraczają progę opłacalności (217 641 zł/QALY).

Cena zrównująca koszty TIS względem NIV wynosi [REDACTED].

Progowa cena zbytu netto leku Tevimbra wynosi [REDACTED] dla DOC, [REDACTED] dla PAC oraz [REDACTED] zł dla IRI.

Ograniczenia

Analiza ekonomiczna obarczona jest istotnymi ograniczeniami wynikającymi z konieczności ekstrapolacji danych klinicznych poza horyzont czasowy badania RATIONALE-302, na podstawie parametrycznych krzywych OS, PFS i czasu trwania leczenia (ToT), co wiąże się z niepewnością przyjętych założeń.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia własne Agencji

Dodatkowo do oszacowań cen pozostałych komparatorów tj. docetaksel, paklitaksel oraz irynotekan uwzględniono dane z komunikatu DGL za okres od stycznia do czerwca 2025 r.

[REDAKTOWANE]

W przypadku komparatora dodatkowego [REDAKTOWANE] względem oszacowań wnioskodawcy.

Cena zrównująca koszty TIS względem NIV wynosi [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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).

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla porównania TIS vs CHT.

W przypadku porównania TIS vs NIV, cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji odpowiada cenie zbytu netto, przy której koszty porównywanych terapii są równe.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku analizy oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tevimbra spowoduje wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego o:

- w wariantcie bez RSS: 1,33 mln zł w I roku oraz 3,77 mln zł w II roku;
- w wariantcie z RSS: [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Wszystkie ograniczenia analizy klinicznej i modelu ekonomicznego przekładają się również na analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Ponadto istnieje niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, rzeczywista liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego może być wyższa niż ta oszacowana przez wnioskodawcę. Rozbieżność pomiędzy przedstawionymi szacunkami może wpływać na wiarygodność analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na znaczne rozbieżności w oszacowaniu populacji między oszacowaniami wnioskodawcy a danymi uzyskanymi od eksperta przeprowadzono obliczenia własne. Przeprowadzono również oszacowania uwzględniające [REDAKTOWANE]

Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez Agencję, uwzględniającą szacunkową liczebność populacji docelowej wskazaną przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, pozytywna decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Tevimbra w wnioskowanym wskazaniu skutkowałaby dodatkowym wzrostem wydatków publicznych. W scenariuszu bez RSS szacowany wzrost wynosi odpowiednio około [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku. Natomiast w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS, wzrost ten kształtuje się na poziomie około [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku. Odpowiada to wzrostowi kosztów refundacyjnych o [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] drugim roku względem analizy podstawowej wnioskodawcy, bez względu na RSS.

Uwzględnienie aktualnie [REDAKTOWANE] skutkuje [REDAKTOWANE] kosztów inkrementalnych do ok. [REDAKTOWANE] w wariantcie bez uwzględnienia RSS oraz [REDAKTOWANE] wydatków inkrementalnych do [REDAKTOWANE] w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki AE i BIA oraz ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej zwrócił uwagę na niejednoznaczność zapisu w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego, dotyczącego wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny. W jego ocenie nie jest jasne, czy zapis ten obejmuje również pacjentów poddanych chemioradioterapii z udziałem pochodnych platyny. W przypadku braku takiej intencji, rekomenduje się doprecyzowanie zapisu, aby jednoznacznie wskazywał na leczenie stosowane w chorobie przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do wnioskowanego wskazania (NCCN 2025, ESMO 2022/2025 oraz DGHO 2024).

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują, że monoterapią 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 w skojarzeniu z fluorouracylem, docetakselem lub cisplatyną.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną (PBAC 2024) oraz jedną negatywną (HAS 2025) rekomendacje refundacyjne. Zidentyfikowano jedną ocenę wskazującą na brak dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu (IQWiG 2025/G-BA 2025). Dodatkowo, zgodnie z dostępnymi informacjami, NICE odstąpił od wydania oceny z uwagi na wycofanie materiałów analitycznych przez wnioskodawcę.

W rekomendacji PBAC tislelizumab został uznany za klinicznie równoważny niwolumabowi w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka i przełyku, rekomendując jego refundację na podstawie analizy minimalizacji kosztów.

Z kolei HAS wydał rekomendację negatywną, wskazując, że wnioskodawca oparł się wyłącznie na badaniu RATIONALE-302, w którym tislelizumab porównywano z chemioterapią, bez odniesienia do aktualnej praktyki klinicznej we Francji, gdzie standardem jest immunochemioterapia w pierwszej linii leczenia. W efekcie nie oceniono skuteczności leku u pacjentów wcześniej leczonych immunoterapią.

G-BA również nie wykazał dodatkowej korzyści klinicznej tislelizumabu – mimo wskazania niwolumabu jako właściwego komparatora, przedstawiono jedynie dane z badania z chemioterapią jako ramieniem porównawczym, co uniemożliwiło ocenę względem obowiązującego standardu terapeutycznego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tevimbra jest finansowany w pięciu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. [REDAKTOWANE] (refundowany bez ograniczeń, zgodnie z ChPL). [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.06.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.741.2025.20.DWI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280 w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 135/2025 z dnia

6 października 2025 roku w sprawie oceny leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” (II linia leczenia).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2025 z dnia 6 października 2025 roku w sprawie oceny leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” (II linia leczenia).
2. Raport nr DRe.423.1.2.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego: B.58. „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. Data ukończenia: 25 września 2025 r.