



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tevimbra (tislelizumab)
we ramach programu lekowego
B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C-15-C16)”
we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów
z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo
zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakerakiem
żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia)**

Analiza weryfikacyjna

DRe.423.1.1.2025

Data ukończenia: 24.09.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BeOne Medicines Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BeiGene Poland sp. z o.o. 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 2022r., 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 z późn. zm.), 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność: nie dotyczy.

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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) 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 z późn. zm.), 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. i MSD Polska Dystrybucja 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. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (BeOne Medicines Poland Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) 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 z późn. zm.), 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 2025r., 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., Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

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, z późn.zm.)

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, z późn.zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESI	zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (Adverse event of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	skala do oceny opracowań wtórnych (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASR	Wskaźnik standaryzowany wiekiem (Age-standardized ratio)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BICR	niezależna, zaślepią komisja (Blinded independent central review)
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (Best overall response)
CAPOX	kapecytabina i oksaliplatyna
CBR	wskaźnik korzyści klinicznych (Clinical benefit rate)
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
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIS	cisplatyna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	łączny wskaźnik pozytywny ekspresji PD-L1 (Combined positive score)
CR	Odpowiedź całkowita (Complete response)
CrI	przedział wiarygodności (Credible interval)
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (Common terminology criteria for adverse events)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CX	schemat chemioterapii: cisplatyna i kapecytabina
CZN	cena zbytu netto
DCF	schemat chemioterapii: docetaksel, cisplatyna i 5-fluorouracyl
DCR	wskaźnik kontroli choroby (Disease control rate)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DILIrank	klasyfikacja uszkodzeń wątroby wywołanej lekami (Drug Induced Liver Injury Rank)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (Duration of response)

ECOG	skala sprawności wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
ECX	schemat chemioterapii: epirubicyna, cisplatyna i kapecytabina
EFC	schemat chemioterapii epirubicyna, cisplatyna i 5-fluorouracyl
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMTD	estymowana średnia różnica w leczeniu (Estimated mean treatment difference)
EOX	schemat chemioterapii: epirubicyna, oksaliplatyna i kapecytabina
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (EuroQol 5D)
ESCC	płaskonabłonkowy rak przełyku
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	skala ESMO do oceny korzyści klinicznych (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (Fluorescence in situ hybridisation)
FOLFIRI	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl, irynotekan kwas folinowy
FOLFOX	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, 5-fluorouracyl i kwas folinowy
FU	fluoropirymidyna
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	rak żołądka (Gastric Cancer)
GEJC	rak połączenia przełykowo-żołądkowego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (Human epidermal growth factor receptor) 2
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (Health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHC	metoda immunohistochemiczna określania ekspresji HER2 (Immunohistochemistry)
IPI	ipilimumab (Ipilimumab)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	technologia interaktywnej odpowiedzi (Interactive Response Technology)
ITH	immunoterapia (Immunotherapy)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (Intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (Least squares mean)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mFLOT / T-FOX	schemat chemioterapii: docetaksel, platyna i fluoropirymidyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	niwolumab
NMA	metaanaliza sieciowa (Network meta-analysis)
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)
Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (Overall Survival)
PBR	pembrolizumab
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (Progressed Disease)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (Programmed death cel receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (Programmed Death-Ligand 1)
PF	brak progresji
PFS	przeżycie wolne od progresji (Progression Free Survival)
PFS2	przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (Progression-free survival 2)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program Lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	Częściowa odpowiedź (Partial response)
PRISMA	diagram selekcji badań (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
PSM	Technika czasu podzielonego (Partitioned Survival Model)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	bezwzględna redukcja ryzyka (Risk difference)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RoB	ryzyko błędu systematycznego (Risk of bias)
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)
RTH	radioterapia (Radiotherapy)
RWD	dane z rzeczywistej praktyki (Real-world data)
S-1	tegafur, gimeracel, oteracyl
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SLR	przegląd systematyczny (Systematic literature review)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUCRA	prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (Surface under the cumulative ranking curve)
TAP	wskaźnik dodatniego wyniku w obszarze guza (Tumor area positivity)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (Treatment-emergent adverse events)
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
TK	tomografia komputerowa
TNM	klasyfikacja zaawansowania nowotworu (Tumor, Lymph Nodes, Metastases)
TPS	wskaźnik proporcji guza (Tumor proportion score)
TTD	czas do przerwania leczenia (Time To Treatment Discontinuation)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	Union for International Cancer Control
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, z późn. zm.)
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	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Kluczowe informacje i wnioski	10
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3. Komentarz Agencji	44
5. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	45
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
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	50
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	51
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	53
6. Ocena analizy wpływu na budżet	55
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	55
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	55
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	58

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	58
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	60
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	61
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	62
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	63
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
10. Źródła	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.06.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.742.2025.19.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, Tislelizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C-15-C16)”, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z HER2 ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I 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?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 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.

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: C-15-C16)”, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla tego leku jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego zapisami proponowanego programu lekowego.

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) polega na

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

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Tevimbra 1 fiołka, 100mg/10 ml				bezpłatny
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

Gruczolakorak (*adenocarcinoma*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJC), bo występującym w ponad 90% przypadków. Dane KRN wskazują, że stanowi on piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje się na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Wg danych GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce rozpoznano blisko 7 tys. nowych przypadków, a przewidywane 5-letnie rozpowszechnienie oszacowano na około 10 tys. przypadków. Dane WHO z 2024 r. wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności w przeliczeniu na 100 tys. osób u polskich pacjentów z GC (w tym GEJC) w latach 2010-2021, wykazywał tendencję spadkową.

Wczesne usunięcie raka rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%. Rozpoznanie raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego powinno być potwierdzone przede wszystkim badaniem histopatologicznym wycinków, pobranych podczas gastrokopii lub laparotomii, określającym typ histologiczny zmiany oraz stan receptorów HER2.

[Źródło: AWA Opdivo 2022, OT.4231.68.2022]

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.2 2025; NCCN v.3.2025 GEJC, ESMO 2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji.

Obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego B.58 refundacji podlegają: niwolumab lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny, przy czym zapisy programu lekowego dla niwolumabu ograniczają jego zastosowanie do połączeń chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX.

Zatem komparatorami dla ocenianej interwencji są:

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX (NIV + CTH),
- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią na pochodnych platyny i fluoropiridynie (PBR + CTH).

Dodatkowy komparator stanowi chemioterapia standardowa (CTH), zdefiniowana jako złożenia substancji czynnych stosowanych i refundowanych w Polsce w populacji docelowej.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Nie otrzymano opinii od stowarzyszenia pacjentów.

W odpowiedzi na pytanie czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii, Dr Filipczyk-Cisarż wskazała, że *w analizie badania RATIONALE-305 większą korzyść odnosili chorzy z nawrotem*. W opinii Dr. Bala brak takich populacji *poza tymi wyselekcjonowanymi na podstawie ekspresji PDL1 wg TAP Tumor Area Positivity (TAP) score*.

Potencjalnym problemem związanym ze stosowaniem ocenianej technologii wg Dr Filipczyk-Cisarż może być *potwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej >5% za pomocą zwalidowanego testu*. Wg Dr Bala nie ma takich problemów.

Zdaniem Dr Filipczyk-Cisarż finansowanie tislelizumabu we wnioskowanym wskazaniu: dawałaby *możliwość dodatkowego wyboru*. Dr Bał wyraził opinię, że przy:

- a. *takich samych warunkach kwalifikacji w porównaniu do leczenia FOLFOX/CAPOX + pembro*
- b. *prawie takich samych zasadach oceny ekspresji PDL1 w porównaniu do leczenia FOLFOX/CAPOX + pembro*
- c. *zbliżonych wynikach dwuletnich przeżyć całkowitych (ok. 30-38% - dane przybliżone, brak badania porównawczego) w badaniach Keynote 859 oraz Rationale-305*

(...) znaczenie kliniczne refundacji tislelizumabu jest niewielkie. Niemniej daje możliwość dywersyfikacji terapii dla Lekarza i Pacjenta.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badania RATIONALE-305 wykazały, że terapia tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wydłuża przeżycie całkowite (OS) w porównaniu do samej chemioterapii (+ placebo) zwłaszcza w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (mediana OS 16,4 mies. vs 12,8 mies.), a różnica ta jest istotna statystycznie (IS) i klinicznie. Ponadto w grupie TIS+CHT w porównaniu do PLC+CHT wykazano IS dłuższe przeżycie wolne od progresji, IS częstsze wystąpienie odpowiedzi na leczenie oraz poprawę jakości życia pacjentów ocenianą wg kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-STO22.

Populację głównego badania RATIONALE-305 stanowili głównie pacjenci pochodzenia azjatyckiego (75% populacji), jednak przeprowadzona analiza w podgrupach w zależności od regionu geograficznego wykazała, że wyniki w populacji kaukaskiej były porównywalne do populacji azjatyckiej. W badaniu RATIONALE-305 ocena ekspresji PD-L1 była przeprowadzona za pomocą nowego testu (TAP), który nie jest podstawą diagnostyki GC/GEJC w Polsce i w Europie. Jednak wg retrospektywnej analizy *post-hoc*, wyniki dla OS w podgrupach z ekspresją PD-L1 były spójne niezależnie od zastosowanej metody oznaczenia ekspresji PD-L1 (TAP, CPS).

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy były spójne i wskazywały na znaczącą korzyść terapii skojarzonej inhibitorów PD-1 z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie głównych punktów końcowych (OS, PFS i ORR) zarówno wśród pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 oraz PD-L1 CPS ≥ 5 .

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Tevimbra z głównymi komparatorami (NIV+CHT oraz PBR+CHT). Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie [redacted] cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Analiza bezpieczeństwa

Natomiast wyniki badania RATIONALE-305 wskazują, że w grupie leczonej TIS+CHT w porównaniu do grupy leczonej CHT IS częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zaprzestania leczenia, a także zdarzenia związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz ciężkie

i prowadzących do zaprzestania leczenia. Terapia TIS+CTH związana była także z IS częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) związanych z układem immunologicznym, w tym ≥ 3 . stopnia, ciężkich, prowadzących do zaprzestania leczenia i modyfikacji dawki oraz związanych z infuzją.

W badaniu skuteczności praktycznej Hua 2025 częstość występowania działań niepożądanych stopnia III-IV wyniosła 72,9% w grupie pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 w skojarzeniu CHT oraz 81,5% w grupie chemioterapii ($p = 0,302$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia III-IV w obu grupach były mielosupresja, reakcje żołądkowo-jelitowe i dysfunkcja wątroby. Nie stwierdzono IS różnic w zakresie działań niepożądanych stopnia III-IV między porównywanymi grupami ($p > 0,05$).

Analiza ekonomiczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania [REDAKTOWANO]. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA). Dla chemioterapii, czyli dla komparatora dodatkowego – [REDAKTOWANO], wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA).

Oszacowany przez wnioskodawcę w analizie minimalizacji kosztów średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDAKTOWANO]. Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [REDAKTOWANO].

Oszacowana przez Wnioskodawcę średnia wartość QALY w populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO], a różnica między interwencją ocenianą a komparatorem wynosi [REDAKTOWANO]. Oszacowany ICUR dla porównania [REDAKTOWANO] oraz 537 762 zł bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Na podstawie analizy użyteczności kosztów terapia TIS + CTH w porównaniu do [REDAKTOWANO]

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt dodatkowego roku życia dla porównania TIS + CTH vs [REDAKTOWANO], jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANO]. Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANO] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra, przy których różnica kosztów terapii TIS + CTH oraz kosztów komparatorów są równe zero wynoszą: [REDAKTOWANO]. W opinii analityków, **zachodzą okoliczności określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji cena zbytu netto leku Tevimbra jest tożsama z ceną wyznaczoną w ramach analizy podstawowej względem najtańszego komparatora [REDAKTOWANO] i wynosi [REDAKTOWANO].

W analizie wrażliwości dla porównania TIS + CTH vs NIV + CTH [REDAKTOWANO]

Przeprowadzono walidację modelu: wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji. Wartości QALY w modelu Wnioskodawcy są [REDAKTOWANO] niż wartości prezentowane w publikacjach (Li 2024, Lang 2024, Xu 2024).

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując cenę komparatora, tj. niwolumabu, która uwzględnia [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Dodatkowo do oszacowań cen pozostałych substancji tj. fluorouracyl, cisplatyna, kapecytabina, oksaliplatyna, irynotekan, docetaksel oraz paklitaksel uwzględniono dane refundacyjne NFZ za styczeń- czerwiec 2025 r. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy NFZ koszt stosowania preparatu Tevimbra jest o [REDAKTOWANO] od kosztów stosowania komparatora Opdivo (niwolumab). W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oszacowana cena zbytu netto leku Tevimbra jest tożsama z ceną zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, względem najtańszego komparatora NIV+CTH i wynosi [REDAKTOWANO] od ceny wyznaczonej przez Wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Tevimbra w ramach programu lekowego B.58 we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS [REDAKTOWANO] w I roku refundacji

i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 15,71 mln PLN w I roku refundacji i ok. 45,74 mln w II roku refundacji.

Obliczenia własne Agencji [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wskazują na wyższe wydatki płatnika.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Tevimbra w ramach programu lekowego B.58 we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Analizy weryfikacyjne Agencji dotyczące komparatorów: OT.4231.7.2022 Keytruda i OT.4231.68.2022 Opdivo pochodzą sprzed 3 lat i uwzględniały inną sytuację refundacyjną, w której oceniana immunoterapia przejmowała jedynie udziały chemioterapii (ze względu na brak refundacji innej immunoterapii), zatem prognozowanych w nich kosztów inkrementalnych nie można zestawiać z aktualnie prognozowanymi kosztami dla leku Tevimbra.

Założenia liczebności populacji (oparte o dane epidemiologiczne i [REDAKTOWANE]) wydają się być wiarygodne. W opiniach ekspertów, które otrzymała Agencja, liczebność populacji [REDAKTOWANE], niemniej jednak biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące programu B.58 szacunki ekspertów Agencji mogą być zawyżone.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała, że w części programu Badania przy kwalifikacji: *Przy potwierdzeniu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej >5% niepotrzebny jest dopisek „za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE.”* Zdaniem eksperta finansowanie tislelizumabu we wnioskowanym wskazaniu: *dawałaby możliwość dodatkowego wyboru.*

Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego. Ekspert wyraził opinię, że przy:

- a. *takich samych warunkach kwalifikacji w porównaniu do leczenia FOLFOX/CAPOX + pembro*
- b. *prawie takich samych zasadach oceny ekspresji PDL1 w porównaniu do leczenia FOLFOX/CAPOX + pembro*
- c. *zbliżonych wynikach dwuletnich przeżyć całkowitych (ok. 30-38% - dane przybliżone, brak badania porównawczego) w badaniach Keynote 859 oraz Rationale-305*

(...) *znaczenie kliniczne refundacji tislelizumabu jest niewielkie. Niemniej daje możliwość dywersyfikacji terapii dla Lekarza i Pacjenta.*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2025 przy zastosowaniu słowa kluczowego tislelizumab, Tevimbra.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (PBAC 2024), w której wskazano, iż stosowanie tislelizumabu w ocenianej populacji pacjentów może być uznane za kosztowo efektywne, o ile jego cena zostanie zredukowana do poziomu porównywalnego z ceną niwolumabu. W momencie podejmowania decyzji refundacyjnej pembrolizumab nie posiadał rejestracji australijskiej TGA w analizowanym wskazaniu, co uniemożliwiało jego uwzględnienie jako bezpośredniego komparatora w analizie ekonomicznej.

Ponadto na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA odnaleziono dokument z 2025 roku, w którym wskazano, że nie ma wystarczających podstaw do stwierdzenia jakiegokolwiek dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania tislelizumabu w ocenianej populacji w porównaniu do niwolumabu oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, gdyż wynik badania RATIONALE-305 nie pozwala na porównanie z ww. komparatorami, ponieważ w badaniu zastosowano chemioterapię, która nie odpowiadała niemieckim standardom leczenia ustalonym na rok 2025. Natomiast na stronie internetowej brytyjskiej agencji NICE odnaleziono informację o wstrzymaniu prac nad wydaniem rekomendacji, ze względu na brak dostarczenia danych przez wnioskodawcę.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. 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	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09
Droga podania	Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	PL B.58. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZĘŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16) Leczenie tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia).
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1758/002 2 (2 x 1) fiołki
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu. Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksesem 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 paklitaksem lub nab-paklitaksem 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 płaskonabłonkowy przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> 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 $\geq 5\%$

	Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub OSCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. <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	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Tevimbra (aktualizacja 16.09.2025), Program lekowy B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
 - Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/>;
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google oraz Google Scholar.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.08.2025 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw onkologicznych, opublikowane od 2024 roku (tislelizumab został dopuszczony do stosowania w ocenianym wskazaniu przez EMA w listopadzie 2024 roku³). Ponadto zdecydowano się uwzględnić najnowsze odnalezione polskie zalecenia (Konsensus Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka z 2022 roku) oraz wytyczne europejskie ESMO z 2022 roku, do których odwołują się aktualizacje ESMO z 2024 i 2025 roku.

Łącznie uwzględniono 9 dokumentów wytycznych dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GC/GEJC): polską edycję wytycznych NCCN 3.2025 GEJC Poland, polskie PGBRŻ 2022, europejskie: ESMO 2022/2024/2025, niemieckie DGHO 2025 GC i DGHO 2024 GEJC oraz amerykańskie NCCN 2.2025 GC i NCCN 3.2025 GEJC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.2 2025; NCCN v.3.2025 GEJC, ESMO 2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii

³ Lek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską dnia 25.11.2024 r. na podstawie pozytywnej opinii CHMP, wydanej z uwzględnieniem wyników raportu EMEA/H/C/005919/II/0006 z dnia 17.10.2024 r., opartego na wynikach randomizowanego, kontrolowanego placebo badania III fazy RATIONALE-305.

W USA na podstawie tych samych dowodów naukowych od dnia 22.04.2025 r. decyzją FDA produkt leczniczy TEVIMBRA dostępny jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER-2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ), których guzy wykazują ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$. W badaniu RATIONALE-305 w populacji PD-L1 $\geq 1\%$ (ok. 88% wszystkich badanych pacjentów) OS HR=0,77 (95% CI 0.67–0.90), natomiast w populacji PD-L1 $\geq 5\%$ (ok. 55% pacjentów) OS HR=0,71 (95% CI 0.58 to 0.86).

leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolaka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji.

Różnice w zaleceniach amerykańskich wytycznych NCCN i wytycznych europejskich (ESMO, DGHO) dotyczą poziomu ekspresji PD-L1, od którego zalecane jest dodanie inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego (niwolumabu, pembrolizumabu, tislelizumabu) do chemioterapii, która jest standardem leczenia I linii gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w przypadku pacjentów z niskim poziomem białka (PD-L1 <1). Zalecenia europejskie ESMO 2022/2024 (opublikowane przed rejestracją tislelizumabu w UE) odnoszą się do chorych z ekspresją $\geq 5\%$ dla skojarzenia niwolumabu z ChT, czy PD-L1 $\geq 10\%$ w przypadku skojarzenia pembrolizumabu z ChT, podczas gdy zalecenia NCCN 2025 odnoszą się do chorych z ekspresją PD-L1 wg CPS $\geq 1\%$ dla wszystkich trzech dostępnych immunoterapii: niwolumabu, pembrolizumabu oraz tislelizumabu, choć najwyższa kategoria zaleceń NCCN odnosi się jedynie do podgrupy chorych z ekspresją PD-L1 CPS $\geq 5\%$. Wytyczne NCCN 2.2025 rekomendują przeprowadzenie testu potwierdzającego ekspresję receptora HER2 oraz PD-L1 u wszystkich pacjentów z gruczolakiem żołądka, jeśli udokumentowana lub podejrzewana jest choroba zaawansowana/przerzutowa.

Choć wytyczne ESMO 2022/2024 nie odnoszą się jeszcze do zastosowania tislelizumabu w I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolaka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego (tislelizumab wymieniany jest jedynie jako opcja dostępna w niektórych krajach/regionach), należy zauważyć, że na podstawie publikacji badania RATIONALE-305 (Qui 2024) oceniana technologia uzyskała w ocenie ESMO 3 punkty wg ESMO-MCBS⁴. Wytyczne ESMO 2025 zawierają uaktualnienie zaleceń w przypadku raka przełyku (I linia leczenia) i połączenia przełykowo-żołądkowego (II linia leczenia).

Autorzy zaleceń niemieckich DGHO 2024/2025 wskazują na pozytywne wyniki badania fazy III Rationale-305 dla tislelizumabu, jednocześnie podkreślając, że pacjenci z nowotworami złośliwymi o niskiej ekspresji PD-L1 odnoszą jedynie marginalne korzyści z dodania immunoterapeutyka do chemioterapii pierwszego rzutu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

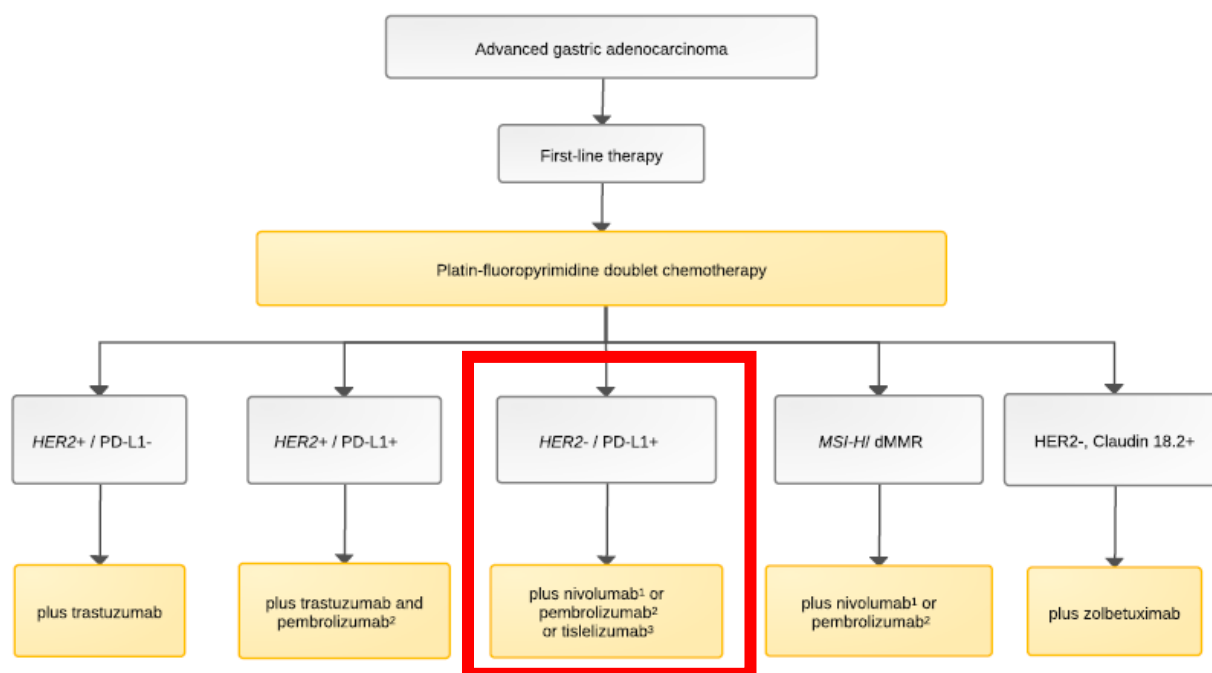
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PGBRŻ 2022 (Polska)	W wytycznych przedstawiono polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka. <u>Nie odniesiono się do terapii tislelizumabem</u>. Zalecenia w przypadku pacjentów w stanie zaawansowanym: ▪ U każdego chorego z zaawansowanym rakiem żołądka należy rozważyć wskazania do leczenia skojarzonego w ramach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów. ▪ U pacjentów z zaawansowanym, miejscowo nieresekcyjnym guzem, ale bez obecnych przerzutów odległych, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukcyjnej, a po jej ukończeniu ponownie rozważyć wskazania do zabiegu resekcyjnego. ▪ U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka zaleca się stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny. ▪ Dopuszcza się wykonywanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u wybranych chorych w stopniu IV zaawansowania, preferencyjnie w ramach badań klinicznych. ▪ U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny. <i>Brak wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i>
Wytyczne międzynarodowe	
NCCN 2.2025 GC / NCCN 3.2025 GEJC / NCCN 3.2025 GEJC Poland (USA)	Preferowane schematy w I linii leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego: • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab dla PD-L1 CPS ≥ 1 (najwyższa kategoria 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5);

⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=466>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab dla PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna (kat 2A); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna (kat 2A); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuximab w przypadku dodatniego wyniku testu CLDN18.2 (kategoria 1). W wytycznych wskazano, iż oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na jej niższą toksyczność. Jako terapie „przydatne w pewnych okolicznościach” w przypadku nowotworów z fuzją genu NTRK wymieniane są także: entrektynib, larotrektynib lub repotrektynib (kategoria 2B). <u>Siła rekomendacji:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej; Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników; Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem);
ESMO 2022 GC (update 2024) ESMO 2025 GEJC (Europa)	Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanej choroby u pacjentów z HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego: - W ramach chemioterapii 1. linii zaleca się schematy oparte na pochodnej platyny i fluoropirymidynę. Preferowanym lekiem jest oksaliplatyna, szczególnie u starszych chorych [I, A]. - Trójkłowa chemioterapia zawierająca taksan nie jest zalecana jako standard postępowania w ramach chemioterapii 1. linii – z uwagi na większą toksyczność leczenia przy niepewnym wpływie na przeżywalność, w porównaniu ze schematami dwulekowymi [I, C]. - W przypadku chorych nietolerujących pochodnych platyny, alternatywą w ramach chemioterapii 1. linii jest irynotekan z 5-fluorouracylem [II, B]. - Połączenie chemioterapii z niwolumabem jest zalecane dla chorych na zaawansowanego raka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i przełyku, z ekspresją PD-L1, u których łączny wynik pozytywny (combined positive score – CPS) jest ≥ 5 [I, A]. - Połączenie pembrolizumabu z ChT należy rozważyć w przypadku zaawansowanego, nieleczzonego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego u pacjentów z wynikiem PD-L1 CPS 1-9 i należy podawać w przypadku pacjentów z wynikiem CPS ≥ 10 [I, B]. - W oparciu o pozytywne wyniki badań fazy 3, niektóre inne inhibitory PD-1 są zatwierdzone i/lub dostępne w różnych regionach, np. tislelizumab, sintilimab, toripalimab. W wytycznych wskazano również, iż wyższe poziomy ekspresji PD-L1 u pacjentów wiążą się z wyższą skutecznością leczenia immunochemioterapią. <u>Jakość dowodów</u> I Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych. II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych. III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych. IV Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych. V Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów. <u>Siła zalecenia</u> A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie. B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie. C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie. D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania. E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
DGHO 2025 GC DHGO 2024 GEJC (Niemcy)	Wnioski dotyczące leczenia I linii pacjentów z HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego: • Standardem leczenia pierwszego rzutu jest chemioterapia dwulekowa platyny i fluoropirymidyny. Oksaliplatyna i cisplatyna są porównywalnie skuteczne, przy korzystniejszym profilu działań niepożądanych oksaliplatyny (wskazana u pacjentów powyżej 65. roku życia). • Dodanie docetakselu do połączenia platyny i fluoropirymidyny (trzytygodniowy schemat) powodowało poprawę całkowitego przeżycia w badaniu fazy III, ale również znacząco zwiększyło działania niepożądane. • Irynotekan-5-FU można uznać za alternatywę dla skojarzenia platyny i fluoropirymidyny. • Nivolumab w połączeniu z chemioterapią (kapecytabina-oksaliplatyna lub 5-FU/kwas folinowy-oksaliplatyna) skutkuje znaczącą poprawą całkowitego przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią (na podstawie badania CheckMate 649). • Pozytywne wyniki badania fazy III Keynote-859 i Keynote-590 doprowadziły do zatwierdzenia w UE pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią platyno-fluoropirymidynową w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. • W badaniu III fazy Rationale-305, tislelizumab wydłużył całkowite przeżycie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie (lub chemioterapią opartą na platynie i wyborze lekarza) u pacjentów z dodatnim wynikiem PD-L1 (TAP $\geq 5\%$). • Pacjenci z nowotworami złośliwymi o niskiej ekspresji PD-L1 odnoszą jedynie marginalne korzyści z dodania immunoterapeutyka do chemioterapii pierwszego rzutu. Połączona analiza badań CM-649, KN-859 i Rationale-305, wykazała marginalną skuteczność w przypadku PD-L1 CPS 1-9 (mediana przeżycia 12,4 vs 11,9 miesiąca, współczynnik ryzyka 0,84, $p=0,002$), w przypadku PD-L1 CPS 1-4 (mediana przeżycia 12,1 vs 12,0 miesiąca, współczynnik ryzyka 0,87, $p=0,018$) oraz w przypadku PD-L1 CPS 5-9 (mediana przeżycia 13,1 vs 12,2 miesiąca, współczynnik ryzyka 0,87, $p=0,18$). <i>Brak wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i>

ChT – chemioterapia; S-1 – doustna fluoropirymidyna (ang. oral fluoropyrimidine), oparta na biochemicznej modulacji 5-fluorouracylu (5-FU); CPS – ekspresję białka PD-L1 w gruczolakoraku żołądka lub GEJ określa się za pomocą Combined Positive Score (CPS), czyli liczby komórek barwiących PD-L1 (komórek nowotworowych, limfocytów, makrofagów) podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych, pomnożoną o 100 (ang. combined positive score); GEJC – połączenie żołądkowo-przełykowe (ang. the gastroesophageal junction); PGBRŻ – Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network;



Rysunek 1. Algorytm leczenia I linii gruczolakoraka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (DGHO 2025).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX (NIV + CTH)	TAK	Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, preferowaną metodą postępowania u pacjentów z wnioskowanej populacji jest immunoterapia oparta o przeciwciała anty-PD1. Obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji, cechującej się wymaganą ekspresją PD-L1, refundacji podlegają: niwolumab lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny, przy czym zapisy programu lekowego dla niwolumabu ograniczają jego zastosowanie do połączeń chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX. Ze względu na fakt, iż kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla ww. terapii są zbliżone do wnioskowanego wskazania, będą one stanowiły główny komparator dla tislelizumabu dodanego do chemioterapii w analizach HTA. Również ankietowani eksperci wskazali, że oceniana interwencja w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w przede wszystkim będzie zastępowała aktualnie stosowaną immunochemioterapię (rozdz. 7 APD)	Wybór zasadny
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią na pochodnych platyny i fluoropirydynie (PBR + CTH)	TAK		Wybór zasadny
Chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako złożenia substancji czynnych stosowanych i refundowanych w Polsce w populacji docelowej (CTH)	TAK	W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia w programie lekowym (np. ze względu na brak odpowiedniej ekspresji PD-L1 lub zbyt krótki okres od ostatniej dawki sterydów), standardem postępowania w I linii leczenia GC/GEJC pozostaje chemioterapia oparta o pochodną platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. U niewielkiego odsetka pacjentów możliwe jest również zastosowanie innych schematów złożonych (2 lub 3 lekowych), przy czym dostępne dowody naukowe wskazują na ich porównywalną skuteczność zarówno między sobą, jak również względem schematów zawierających pochodne platyny. [REDACTED] W związku z powyższym w analizach HTA schemat złożony z tislelizumabu i chemioterapii zostanie porównany ze standardową chemioterapią stosowaną w Polsce, która pod względem skuteczności i bezpieczeństwa odpowiada schematom zastosowanym w ramieniu kontrolnym badania RATIONALE-305. (rozdz. 7 APD)	Chemioterapię należy traktować jako komparator dodatkowy

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z 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) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) opartą na fluoropirymidynie (FU) i pochodnej platyny (cisplatyna + 5-fluorouracyl lub schemat CAPOX [kapecytabina+oksaliplatyna]) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów (niwolumabu+CHT, pembrolizumabu+CHT oraz CHT) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka (GC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJC), z ekspresją białka ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) $\geq 5\%$, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci, z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka (GC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJC), z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$, w I linii leczenia, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. W przypadku braku badań w zdefiniowanej populacji, kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.	Populacja inna niż wskazana w kryteriach włączenia	
Interwencja	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (FU) i pochodnych platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX [kapecytabina + oksaliplatyna]), w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Tislelizumab w monoterapii lub w skojarzeniu ze schematami niezgodnymi z kryteriami włączenia	
Komparatory	- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl lub kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatyna) - wg schematów CAPOX lub FOLFOX, w dawkowaniu zgodnym z ChPL, - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę, w dawkowaniu zgodnym z ChPL - chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako złożenia substancji czynnych refundowanych i stosowanych w Polsce w populacji docelowej	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia	
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite (OS, overall survival), - przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival), - przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2, progression-free survival 2) - odpowiedź na leczenie (ORR, overall response rate), - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, duration of response), - wskaźnik kontroli choroby (DCR, disease control rate), - wskaźnik korzyści klinicznych (CBR, clinical benefit rate), - czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, time to response) - jakość życia (HRQoL, health related quality of life), - bezpieczeństwo	Badania oceniające inne parametry (biochemiczne i farmakokinetyczne) leku	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	• badania randomizowane, • badania nierandomizowane, • badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej bezpośrednio porównujące interwencję ze zdefiniowanymi 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 wyłącznie w postaci abstraktu • przeglądy systematyczne, w których wyniki i wnioski odnosiły się do różnych przeciwciał anty-PD1 rozpatrywanych łącznie • badania przeprowadzone na populacji obejmującej <15 pacjentów.	W przypadku komparatorów wyszukiwanie wnioskodawcy ograniczono do randomizowanych badań klinicznych.
Inne kryteria	Brak	-	-

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 31.03.2025 r.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 1 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiione, randomizowane badanie kliniczne fazy III (RATIONALE-305) porównujące tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią (pochodna platyny + fluoropirymidyna) w porównaniu do placebo dodanego do chemioterapii, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJC;
- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy, w których oceniano skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią: badanie ATTRACTION-4 (NIV + pochodna platyny + S11 lub fluoropirymidyny vs pochodna platyny + S1 lub fluoropirymidyna) oraz badanie CheckMate 649 (NIV + pochodna platyny + fluoropirymidyna [+/- leukoworyna] vs pochodna platyny + fluoropirymidyna [+/-leukoworyna]) w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GC/GEJC/EAC;
- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy (KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859) porównujące pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (pochodna platyny + fluoropirymidyny) z chemioterapią (pochodna platyny + fluoropirymidyny) w I linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GC/GEJC.

Ponadto do analizy klinicznej włączono 3 odnalezione przeglądy systematyczne (Cai 2024, Zhu 2024, Zhang 2024) oraz

Przeglądy te dotyczyły uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) oraz EMBASE z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.09.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku:

- przegląd systematyczny z metaanaliza Zhang 2025 (uwzględnia wyniki badania RATIONALE-305), w którym przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PD-L1 w I linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- retrospektywne badanie skuteczności praktycznej Hua 2025 porównujące terapie inhibitorami PD-L1 w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu u azjatyckich pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RATIONALE-305 (Qui 2024) Źródło finansowania: Beigene	Badanie randomizowane (III fazy), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, 2-ramienne Mediana okresu obserwacji: TIS+CTH - 14,1 (min. 42,5); PLC+CTH - 12,6 (min. 43,0) Hipoteza: superiority	Grupa A: TIS + XELOX (TIS w dawce 200 mg, podawany dożylnie co 3 tyg. w 1. dniu cyklu, oksaliplatyna 130 mg/m² dożylnie co 3 tyg, kapecytabina 1,000 mg/m² doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14 co 3 tyg, lub TIS + CIS+FU (TIS w dawce 200 mg, podawany dożylnie co 3 tyg. w 1. dniu cyklu, cisplatyna (80 mg/m² dożylnie co 3 tyg.), 5-fluorouracyl (800 mg/m² /dziennie, dożylnie, w dni 1-5 co 3 tyg). Grupa B: PLC + XELOX (placebo 200 mg, oksaliplatyna 130 mg/m² dożylnie co 3 tyg, kapecytabina 1,000 mg/m² doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14 co 3 tyg, lub PLC + CIS+FU (placebo 200 mg, cisplatyna (80 mg/m² dożylnie co 3 tyg.), 5-fluorouracyl (800 mg/m² /dziennie, dożylnie, w dni 1-5 co 3 tyg). Liczba pacjentów (ITT): TIS+CTH = 501 PLC + CTH = 496	Kryteria włączenia: 1. pisemna, świadoma zgodna na przestrzeganie i rozumienie wymogów badania, 2. wiek ≥ 18 lat, 3. lokalnie zaawansowany, nieresekcyjny lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego potwierdzony w badaniu histologicznym, 4. co najmniej jedna mierzalna lub niemierzalna zmiana według kryteriów oceny RECIST wersji 1.1, 5. brak uprzedniego leczenia systemowego GC/GEJC, z wyłączeniem wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, jeśli została ona zakończona i nie wystąpił u nich nawrót lub progresja choroby przez co najmniej 6 mies., 6. dostępność próbki do badania tkanki nowotworowej w formie tkanki archiwalnej lub świeżo pobranej próbki. Świeża próba jest preferowana jeśli istnieje taka kliniczna możliwość. Jeśli nie są dostępne próbki archiwalne są wymagane. Ocena ekspresji PD-L1 będzie oceniana centralnie, dlatego chorzy posiadający wyniki posiadający wyniki tej oceny będą kwalifikowani do badania, 7. stan sprawności wg ECOG PS ≤ 1, w ciągu 7 dni przed randomizacją, 8. odpowiednie funkcjonowanie narządów potwierdzone badaniami laboratoryjnymi wykonanymi do 7 dni przed randomizacją: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobina ≥ 90 g/l, kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN lub filtracja kłębuszkowa ≥ 60 ml/min./1,73 m², AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN, czas protrombinowy $\leq 1,5 \times$ GGN, APTT $\leq 1,5 \times$ GGN oraz albuminy ≥ 30 g/l, 9. pacjenci z nieaktywnym/bezobjawowym nosicielstwem, przewlekłym lub aktywnym zakażeniem HBV muszą spełniać następujące kryteria: DNA HBV < 500 IU/ml (lub 2500 kopii/ml) podczas badania przesiewowego. Pacjenci z wyleczonym zakażeniem HCV mogą zostać włączeni do badania, 10. pacjentki w wieku rozrodczym muszą posiadać negatywny test ciążowy (z moczu lub surowicy krwi) sprzed 7 dni przed randomizacją, zarówno kobiety jak i mężczyźni, przez cały czas badania oraz co najmniej 120 dni po ostatniej dawce tislelizumabu i 180 dni po ostatniej dawce chemioterapii muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji. Kryteria wykluczenia (m.in.): 1. płaskonabłonkowy, nieodróżniony lub inny typ histologiczny raka żołądka 2. aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane przerzuty do mózgu, z wyłączeniem pacjentów z niejednoznacznymi wynikami lub potwierdzonymi przerzutami do mózgu, jeśli są bezobjawowi i stabilni radiologicznie i nie wymagają leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 4 tyg. przed randomizacją, 3. aktywna choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, która może nawrócić, z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy, kontrolowanej celiakii, chorób skóry nie wymagających leczenia systemowego oraz innych chorób, których nawrotu się nie przewiduje w przypadku braku czynników wyzwalających,	Pierwszorządowe punkty końcowe: OS (czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); PFS (czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu, ocenionej przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 lub zgonu, w zależności co nastąpi wcześniej), ORR (odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa oceniana wg kryteriów RECIST wersji 1.1), DOR (czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 do progresji choroby lub zgonu), Jakość życia Bezpieczeństwo (oceniane jako TRAE ≥ 3. stopnia)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			4. aktywny nowotwór złośliwy w przebiegu dwóch lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworu będącego celem badania oraz miejscowo nawracającego raka, który był leczony operacyjnie (np. rak piersi, rak szyjki macicy in situ, rak płaskonabłonkowy skóry), 5. pozytywny wynik HER2, 6. jakiegokolwiek stan wymagający leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg dziennie lub ekwiwalent) lub innymi lekami immunosupresyjnymi ≤ 14 dni przed randomizacją, z wyłączeniem stosowania kortykosteroidów jako terapii zastępczej nadnerczy.	
ATTRACTION-4 (Kang 2022)	Badanie randomizowane (III fazy), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, 2-ramienne Mediana okresu obserwacji: 36 mies. Hipoteza: superiority	Grupa A: NIV w dawce 360 mg, podawany dożylnie co 3 tyg; OXA (130 mg/m² dnia 1.) i CAP (1000 mg/m² doustnie, 2x dziennie w dni 1-14) w cyklu co 3 tyg. lub OXA (130 mg/m² dnia 1.) i S-1 (40 mg/m², doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14) w cyklu co 3 tyg. Grupa B: PLC + OXA (130 mg/m² dnia 1.) i CAP (1000 mg/m² doustnie, 2x dziennie w dni 1-14) w cyklu co 3 tyg. lub OXA (130 mg/m² dnia 1.) i S-1 (40 mg/m², doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14) w cyklu co 3 tyg. Liczba pacjentów (ITT): NIV+CTH = 362 PLC + CTH = 362	Kryteria włączenia: 1. Kobiety i mężczyźni w wieku ≥20 lat 2. Nieoperacyjny, zaawansowany lub nawracający GC/GEJC, potwierdzony histologicznie jako gruczolakorak, nieleczony uprzednio chemioterapią ogólnoustrojową 3. Brak chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją 4. Zmiana mierzalna według wytycznych RECIST 1.1 przy pomocy TK/MRI wykonanego w ciągu 28 dni przed randomizacją 5. Dostarczenie próbki guza (świeżej lub archiwalnej) do analizy ekspresji PD-L1. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przejść kolejnej biopsji, możliwe jest wykorzystanie próbki archiwalnej pod warunkiem, że pacjentów po jej pobraniu nie otrzymał ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej. 6. Stan sprawności według ECOG 0 lub 1 oraz oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące 7. Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w ciągu 7 dni przed randomizacją: a. Leukocyty ≥ 3000/mm³ b. Neutrofile ≥ 1500/mm³ c. Płytki krwi ≥ 100000/mm³ d. Hemoglobina ≥ 9,0 g/dl e. AST i ALT ≤ 3,0 x ULN f. Bilirubina ≤ 2,0 x ULN g. Kreatynina ≤ 1,5 x ULN lub klirens kreatyniny > 60 ml/min W przypadku zastosowania na 14 dni przed oceną laboratoryjną czynników stymulujących kolonie granulocytów lub transfuzji krwi wyniki badań laboratoryjnych uznaje się za nieważne. 8. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 5 lub 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu. Kryteria wyłączenia (m. in.): 1. pacjenci z rakiem żołądka HER2-dodatnim lub nieokreślonym (3+ w immunohistochemii [IHC] lub 2+ w IHC i dodatni wynik w hybrydyzacji in situ [ISH]), 2. pacjenci z wyraźnym niedożywieniem. Pacjenci będą wykluczeni z badania, jeśli otrzymują żywienie dojelitowe lub dożylnie, lub wymagają ciągłej terapii infuzyjnej z hospitalizacją. Pacjenci, których stan odżywienia jest dobrze kontrolowany przez co najmniej 28 dni przed randomizacją, mogą zostać włączeni do badania,	Pierwszorządowe punkty końcowe: OS (czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); PFS (czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu, ocenionej przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 lub zgonu, w zależności co nastąpi wcześniej), ORR (odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa oceniana wg kryteriów RECIST wersji 1.1), DOR (czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 do progresji choroby lub zgonu), Jakość życia Bezpieczeństwo (oceniane jako TRAE ≥ 3. stopnia)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			3. pacjenci, którzy nie mogą przyjmować leków doustnych, 4. obecność wielu nowotworów (z wyjątkiem całkowicie usuniętego raka podstawokomórkowego, raka płaskonabłonkowego w stadium I, raka in situ, raka śródśluzówkowego i powierzchownego raka pęcherza moczowego oraz innych nowotworów, które nie nawróciły przez co najmniej 5 lat), 5. ciężka nadwrażliwość na jakiekolwiek inne produkty zawierające przeciwciała obecnie lub w przeszłości, 6. współistniejąca choroba autoimmunologiczna lub historia przewlekłej lub nawracającej choroby autoimmunologicznej.	
CheckMate 649 (Janjigian 2021)	Badanie randomizowane (III fazy), niezaślepienie, wieloośrodkowe, 3-ramienne Mediana okresu obserwacji: NIV+CTH: 47,4 mies., CTH: 47,3 mies. Hipoteza: superiority	Grupa A: NIV w dawce 360 mg podawany dożylnie co 3 tyg. lub NIV w dawce 240 mg, podawany dożylnie, co 2 tyg., oraz OXA (130 mg/m² dożylnie dnia 1.) i CAP (1000 mg/m² doustnie, 2x dziennie w dni 1-14) w cyklu co 3 tyg., lub LV (400 mg/m² dożylnie dnia 1.), 5-FU (400 mg/m² dożylnie 1. dnia i 1,200 mg/m² dożylnie w dni 1-2) i OXA (85 mg/m² dożylnie dnia 1) w cyklu co 2 tyg. Grupa B: OXA (130 mg/m² dożylnie dnia 1.) i CAP (1000 mg/m² doustnie, 2x dziennie w dni 1-14) w cyklu co 3 tyg., lub LV (400 mg/m² dożylnie dnia 1.), 5-FU (400 mg/m² dożylnie 1. dnia i 1,200 mg/m² dożylnie w dni 1-2) i OXA (85 mg/m² dożylnie dnia 1) w cyklu co 2 tyg. Liczba pacjentów (ITT): NIV+CTH = 789 CTH = 792	Kryteria włączenia: ≥ 18 lat, - nieoperacyjny, zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak lub gruczolakorak dystalnego odcinka przełyku potwierdzony histologicznie - brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego stosowanego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym włącznie z inhibitorami HER2. Wwcześniejsze terapie adiuwantowe / neoadjuwantowe, radioterapia lub chemoradioterapia GC/GEJC są dozwolone o ile miały miejsce co najmniej 6 mies. przed randomizacją, dozwolona jest także radioterapia paliatywna, lecz musi zostać zakończona 2 tyg. przed randomizacją, - co najmniej jedna mierzalna zmiana możliwa do oceny za pomocą TK lub MRI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ocenę guza należy przeprowadzić w ciągu 28 dni przed randomizacją), - ocena stanu sprawności wg ECOG wynosząca 0 lub 1, - dostarczenie tkanki guza (świeżej lub archiwalnej, uzyskanej w ciągu 6 mies. przed randomizacją, w formie materiału utrwalonego w formalinie, parafinie lub niebarwionych skrawków guza, powiązanych z raportem patologicznym) do analizy biomarkerów - możliwa do oceny ekspresja PD-L1 (<1%, ≥ 1% lub nieokreślony). Pacjenci, u których nie będzie możliwa ocena nie mogą zostać włączeni do badania. - ponowna rejestracja uczestnika, który przerwał udział w badaniu przed randomizacją, - badania laboratoryjne spełniające kryteria: białe krwinki ≥ 2000/μl, neutrofile ≥ 1500/μl, płytki krwi ≥ 100 x 103/μl, hemoglobina ≥ 9,0 g/dl, albuminy w surowicy ≥ 3,0 g/dl, kreatynina w surowicy ≤ 1,5x górna granica normy lub klirens kreatyniny > 50 ml/min, AST oraz ALT ≤ 3,0x górna granica normy (lub ≤ 5x górna granica normy jeśli występują przerzuty do wątroby), pacjenci z hemoglobiną ≥ 8,0 g/dl mogą zostać poddani transfuzji krwi co najmniej 72 godziny przed randomizacją, - kobiety w wieku rozrodczym muszą posiadać negatywny test ciążowy z surowicy lub moczu, nie starszy niż 24 godziny przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku, - mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, kobiety w grupie badanej podczas trwania badania oraz 5 mies. po ostatniej dawce leku, mężczyźni podczas trwania badania oraz 7 mies. po ostatniej dawce leku oraz 30 dni oraz co najmniej 5 okresów półtrwania w przypadku kobiet w grupie otrzymującej chemioterapię i 90 dni oraz co najmniej 5 okresów półtrwania w przypadku mężczyzn (azoospermiczni mężczyźni oraz nieheteroseksualne kobiety zwolnieni są z powyższych wymogów) - kobiety nie mogą karmić piersią	Pierwszorzędowe punkty końcowe: OS (czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); PFS (czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu, ocenionej przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 lub zgonu, w zależności co nastąpi wcześniej), ORR (odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa oceniana wg kryteriów RECIST wersji 1.1), DOR (czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 do progresji choroby lub zgonu), Jakość życia Bezpieczeństwo (oceniane jako TRAE ≥ 3. stopnia)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			12. świadoma zgoda na udział w badaniu Kryteria wyłączenia: - pacjenci HER2-pozytywni, - pacjenci z nieleczonymi przerzutami do OUN, jeśli przerzuty są odpowiednio leczone, a stan neurologiczny pacjenta powrócił do stanu wyjściowego co najmniej 2 tyg. przed randomizacją, mogą być zakwalifikowani do badania lecz nie mogą przyjmować kortykosteroidów lub dawka przyjmowana musi być mniejsza niż 10 mg prednizonu, - pacjenci z niekontrolowanym wodobrzuszem, - wcześniejszy nowotwór złośliwy aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów miejscowo wyleczalnych takich jak płaskonabłonkowy/podstawnomórkowy rak skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego, rak in situ prostaty, szyjki macicy lub piersi, - pacjenci z aktywną, znaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną, z wyjątkiem pacjentów z cukrzycą typu I, resztkową niedoczynnością tarczycy spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wymagającą jedynie terapii hormonalnej lub chorobami skóry (takimi jak bielactwo, łuszczyca lub łysienie) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego - pacjenci z chorobą wymagającą leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalent) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem leku badanego. Wziewne lub miejscowe sterydy oraz dawki zastępcze nadnerczy (> 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalent) są dozwolone przy braku aktywnej choroby autoimmunologicznej - wcześniejsze leczenie przeciwciałami przeciw PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137, CTLA-4 lub jakimkolwiek przeciwciałem ukierunkowanym na stymulację limfocytów T lub szlaków punktów kontrolnych, - obecność działań niepożądanych związanych z wcześniejszą terapią inne niż utrata słuchu, łysienie lub zmęczenie, jeśli nie ustąpią do 1 stopnia wg NCI CTCAE wersji 4 lub wartości wyjściowej jaka była przed podaniem badanego leku, - pacjenci z neuropatią obwodową > 1 stopnia, - wszelkie poważne lub niekontrolowane zaburzenia lub infekcje, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, podaniem badanego leku lub upośledzać zdolność badanego do przyjęcia leku, - pozytywny wynik testu na obecność HIV lub zdiagnozowany zespół AIDS, - przyjęcie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, - pozytywny wynik testu na WZW typu B lub WZW typu C wskazujący na obecność wirus np. dodatni wynik antygeny powierzchniowego lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko wirusowi, - nadwrażliwość na składniki leku lub jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek z badanych leków w schemacie chemioterapii XELOX lub FOLFOX,	
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	Badanie randomizowane (III fazy), częściowo zaślepione,	Grupa A: PBR w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tyg., oraz CIS (80 mg/m², dożylnie 1. dnia) i 5-FU (800 mg/m²	Kryteria włączenia: - Wiek ≥18 lat - ECOG PS status 0 lub 1 na 3 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony lokalnie zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego	Pierwszorzędowe punkty końcowe: OS (czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny);

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	wieloośrodkowe, 3-ramienne Mediana okresu obserwacji: 54,3 mies. Hipoteza: superiority	/dzień dożylnie w dni 1-5) w cyklu 3 tyg., lub CIS (80 mg/m ² , dożylnie 1. dnia) i CAP (1000 mg/m ² doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14) w cyklu 3 tyg. Grupa B: PLC + CIS (80 mg/m ² , dożylnie 1. dnia) i 5-FU (800 mg/m ² /dzień dożylnie w dni 1-5) w cyklu 3 tyg., lub PLC + CIS (80 mg/m ² , dożylnie 1. dnia) i CAP (1000 mg/m ² doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14) w cyklu 3 tyg. Liczba pacjentów (ITT): PBR+CTH =257 PLC + CTH = 250	4. HER2-ujemny oraz PD-L1-pozytywny 5. Choroba mierzalna zgodnie z definicją RECISRT 1.1 określona na podstawie oceny badacza 6. Próbką guza dostarczona do analizy uznana za odpowiednią do oceny PD-L1 7. Ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, wykonany w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem pierwszej dawki leku 8. Stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyzn w trakcie badania oraz przed 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku 9. Odpowiednia czynność narządów oceniana na podstawie badań wykonanych w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia: a. Neutrofile ≥ 1500 /mcl b. Płytki krwi ≥ 100000 /mcl c. Hemoglobina ≥ 9 g/dl (transfuzja jest akceptowalna jeśli była potrzebna do podniesienia poziomu hemoglobiny) d. Kreatynina $\leq 1,5$ x ULN lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min e. Bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x ULN f. ATS i ALT $\leq 2,5$ x ULN lub ≤ 5 x ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby g. Albuminy $\geq 2,5$ g/dl h. INR, PT i czas kaolinowo-kefalinowy $\leq 1,5$ x ULN 10. Zdolność do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Kryteria wyłączenia (m. in.): 1. Rak płaskonabłonkowy lub niezróżnicowany rak żołądka 2. Uprzednie leczenie GC/GEJC, z wyłączeniem terapii neoadjuwantowej lub adiuwantowej, jeśli została zakończona co najmniej 6 mies. przed randomizacją 3. Poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub poważny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją 4. Radioterapia przeprowadzona w ciągu 14 dni przed randomizacją, pacjenci którzy otrzymali radioterapię > 14 dni przed randomizacją muszą całkowicie wyzdrowieć po wszelkich zdarzeniach niepożądanych z nią związanych 5. Inny nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego i kolczystokomórkowego skóry, a także raka szyjki macicy in situ 6. Aktywne przerzuty do OUN i/lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z uprzednio leczonymi przerzutami do mózgu mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że ich stan jest stabilny, nie ma dowodów na nowe lub powiększające się przerzuty do mózgu i nie stosowali oni sterydów przez co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia 7. Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego (kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi) w ciągu ostatnich 2 lat, z wyjątkiem terapii zastępczej np. tyroksyną, insuliną lub terapii zastępczej kortykosteroidami w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki mózgowej, które nie są uważane za formę leczenia systemowego 8. Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego	PFS (czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu, ocenionej przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 lub zgonu, w zależności co nastąpi wcześniej), ORR (odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa oceniana wg kryteriów RECIST wersji 1.1), DOR (czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 do progresji choroby lub zgonu), Jakość życia Bezpieczeństwo (oceniane jako TRAE $\geq$ 3. stopnia)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-859 (Rha 2023)	Badanie randomizowane (III fazy), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, 2-ramienne Mediana okresu obserwacji: 31 mies. Hipoteza: superiority	Grupa A: PBR w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tyg., oraz CIS (80 mg/m², dożylnie) i 5-FU (800 mg/m² /dzień dożylnie w dni 1-5) w cyklu 3 tyg., lub OXA (130 mg/m² dożylnie), w cyklu 3 tyg. i CAP (1000 mg/m² doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14) Grupa B: PLC + CIS (80 mg/m², dożylnie) i 5-FU (800 mg/m² /dzień dożylnie w dni 1-5) w cyklu 3 tyg., lub OXA (130 mg/m² dożylnie), w cyklu 3 tyg. i CAP (1000 mg/m² doustnie, 2x dziennie, w dni 1-14) Liczba pacjentów (ITT): PBR+CTH = 790 PLC + CTH = 789	Kryteria włączenia: - Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany, nieresekcyjny lub przerzutowy, HER2-ujemny gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego ze znanym statusem ekspresji PD-L1 - Wiek ≥ 18 lat - Mężczyźni w trakcie badania oraz 95 dni po ostatniej dawce chemioterapii muszą wyrazić zgodę na: - powstrzymanie się od oddawania nasienia - abstynencję od stosunków heteroseksualnych lub - zastosować skuteczną metodę antykoncepcji (zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych), z wyjątkiem mężczyzn z potwierdzoną azoospermią - Kobiety posiadające negatywny wynik testu ciążowego i niekarmiące piersią oraz spełniające co najmniej jedno z poniższych: - Nie będące w wieku rozrodczym - Będące w wieku rozrodczym ale stosujące wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych) lub abstynencja od kontaktów heteroseksualnych - Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu - Posiadanie choroby mierzalnej według RECIST 1.1 - Dostarczenie archiwalnej lub świeżej próbki guza, która nie była wcześniej napromieniana, odpowiedniej do oceny PD-L1, MSI, - ECOG PS 0 lub 1 Kryteria wyłączenia (m. in.): - Rak płaskonabłonkowy lub niezróżnicowany rak żołądka - Poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub poważny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją - Istniejąca wcześniej neuropatia obwodowa > 1 stopnia - Pozytywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym - Wcześniejsze leczenie GC/GEJC, w wyłączeniu terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, jeśli została zakończona co najmniej 6 mies. przed randomizacją - Wcześniejsza terapia lekiem anty-PD-1/PD-L1/PD-L2 lub innym lekiem skierowanym na stymulację lub hamowanie limfocytów T - Wcześniejsza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa, w tym terapia badanym lekiem w ciągu 4 tyg. przed randomizacją - Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania - Przyjęcie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leku	Pierwszorzędowe punkty końcowe: OS (czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); PFS (czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu, ocenionej przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 lub zgonu, w zależności co nastąpi wcześniej), ORR (odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa oceniana wg kryteriów RECIST wersji 1.1), DOR (czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersji 1.1 do progresji choroby lub zgonu), Jakość życia Bezpieczeństwo (oceniane jako TRAE ≥ 3. stopnia)

Szczegółowa charakterystyka wskazanych w tabelach badań znajduje się w aneksie A.2. AKL wnioskodawcy.

Przeglądy systematyczne:

Cai 2024 - przegląd systematyczny z metaanalizą (obejmujący badanie RATIONALE-305), porównujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii I linii leczenia HER2 – ujemnego, zaawansowanego raka żołądka.

Zhu 2024 - przegląd systematyczny (obejmujący badanie RATIONALE-305) dotyczący stosowania tislelizumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka żołądka.

Zhang 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą (obejmujący badanie RATIONALE-305) porównujący terapeutyczne korzyści pomiędzy immunoterapią a terapią celowaną w I linii leczenia HER2 – ujemnego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka żołądka.

Szczegółowy opis przeglądów systematycznych znajduje się w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB2) służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wszystkie włączone badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Zastrzeżenia raportowane w części badań dotyczyły zaślepienia grup (w badaniu Checkmate 649 nie było zaślepienia natomiast badanie KEYNOTE-062 było badaniem częściowo zaślepionym) oraz brak dostępu do wyników części populacji leczonych w badaniach.

W badaniach CheckMate 649 i KEYNOTE-859, podobnie jak badanie RATIONALE-305 wykluczono możliwość zastosowania crossover, podczas gdy w badaniu ATTRACTION-4 cz. II oraz KEYNOTE-062 nie podano na ten temat informacji.

RATIONALE-305 - badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego bez zastrzeżeń;

ATTRACTION-4 - badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego bez zastrzeżeń;

CheckMate 649 - badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego, do którego istnieją umiarkowane zastrzeżenia (brak zaślepienia w badaniu, wyniki OS oceniał badacz znający przydział do grup);

KEYNOTE-062 - badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego z małymi zastrzeżeniami (brak zaślepienia w grupie PBR; podwójne zaślepienie w gr. PBR+CTH i PLC+CTH);

KEYNOTE-092 - badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego bez zastrzeżeń.

Natomiast wszystkie włączone do analizy przeglądy systematyczne charakteryzowały się krytycznie niską jakością. W żadnym z nich przy interpretacji wyników nie wzięto pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do PS, a jedynie w przeglądzie Cai 2024 przedstawiono uzasadnienie rodzaju włączonych do przeglądu badań. Szczegóły oceny przedstawiono w aneksie A.3. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. W badaniu RATIONALE-305 większość stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego (75%), co wynika z częstszego występowania G/GEJC w tej grupie rasowej i etnicznej. W badaniu RATIONALE-305 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 = 0,71 [0,54; 0,94] w populacji europejskiej vs HR = 0,83 [0,70; 0,97] w populacji azjatyckiej).
2. Badanie kliniczne dla tislelizumabu (RATIONALE-305) zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa. Kryteria włączenia spełniali chorzy bez względu na status ekspresji podczas, gdy definicja populacji docelowej wymaga co najmniej 5% ekspresji PD-L1. Przeprowadzono jednak predefiniowaną analizę w podgrupach ze względu na poziom ekspresji PD-L1, w tym w subpopulacji z PD-L1 $\geq$ 5%.
3. W badaniu RATIONALE-305 ocena ekspresji PD-L1 była przeprowadzona za pomocą nowego testu, tj. TAP (tumour positivity area). Należy jednak zwrócić uwagę, że przeprowadzone przez sponsora dodatkowe analizy wykazały znaczny stopień korelacji pomiędzy wynikami głównych punktów końcowych

(OS / PFS) uzyskiwanymi za pomocą metody TAP jak również za pomocą metody CPS czy TPS, które są powszechnie stosowane w Polsce i w Europie. W praktyce klinicznej oznacza to, że przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem tislelizumabu w przypadku braku dostępności do testu TAP ocena ekspresji PD-L1 może być wykonana za pomocą dowolnego zwalidowanego testu, a postępowanie takie zatwierdziła EMA wyrażając zgodę na publikację odpowiednich zapisów w ChPL leku Tevimbra®.

Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że testy TAP nie są szeroko stosowane w praktyce klinicznej w Polsce, w związku z tym najprawdopodobniej znaczna część pacjentów będzie kwalifikowana do programu lekowego wg testów CPS. Jednak wg danych z prezentacji Moehler 2024⁵ wyniki wg testu TAP i testu CPS wykazały znaczną zgodność w GC/GEJC wśród pacjentów włączonych do badania RATIONALE-305, a wg autorów publikacji zarówno testy TAP, jak i testy CPS należy uznać za właściwe do pomiaru ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego.

4. Wyniki niektórych punktów końcowych z badania RATIONALE-305 zostały odczytane z wykresów, co może wpływać na niepewność prezentowanych wyników, niemniej jednak nie powinno to istotnie wpływać na wnioskowanie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Do retrospektywnego badania skuteczności praktycznej Hua 2025 włączano również pacjentów ze stanem sprawności ECOG=2, tj. gorszym niż dopuszcza proponowany PL (ECOG 0-1). Stanowili oni 18,5% pacjentów w grupie leczonych CHT oraz 16,7% w grupie stosującej skojarzenie PD-1+CHT.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a także względem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanej populacji, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
2. [Redacted]
3. Podczas ekstrakcji danych z badania RATIONALE-305 napotymano na drobne rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami (np. w zakresie odsetka pacjentów z chorobą stabilną, liczby pacjentów z poszczególnymi TRAE), dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny (np. w zakresie metody oszacowania). W takiej sytuacji każdorazowo prezentowano wyniki pochodzące z publikacji głównej. Różnice napotkano również w przypadku sposobu opisu analiz dotyczących regionu (Azja vs Europa/Amerika Północna lub Azja wschodnia vs reszta świata). W takiej sytuacji raportowano nazwę regionu zgodną z dokumentem źródłowym. Wspomniane wyżej rozbieżności nie miały jednak finalnie wpływu na wnioskowanie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Należy zaznaczyć, że w badaniu RATIONALE-305 skuteczność terapii skojarzonej tislelizumabu w połączeniu z CHT była różna w zależności od stosowanego skojarzenia chemioterapii. Analiza podgrup dla populacji ITT tj. zgodnej z intencją leczenia, bez względu na poziom ekspresji PD-L1 wykazała, że pacjenci leczeni cisplatyną + 5-fluorouracylem uzyskali gorsze mediany przeżycia całkowitego (OS) w obu ramionach badania oraz mniej korzystny HR (0,89; 95% CI 0,53-1,50) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi oksaliplatynę + kapecytabinę (mediana OS 15,3 vs 13,0 miesiąca; HR 0,79; 95% CI 0,68-0,91). W opinii wnioskodawcy: Wyniki dla podgrupy cisplatyna + 5-fluorouracyl należy jednak interpretować

⁵ https://www.beonemedinfo.com/CongressDocuments/Moehler_BGB-A317-305_ESMO-GI_Presentation_2024.pdf

ostrożnie z uwagi na małą liczebność i szerokie przedziały ufności. Uzupełniająca analiza interakcji pomiędzy subpopulacjami wyróżnionymi ze względu na rodzaj chemioterapii nie wykazała istotnych statystycznie różnic zarówno w populacji ITT bez względu na poziom ekspresji PD-L1 ($p = 0,666$) jak i w populacji ITT z PD-L1 $\geq 5\%$ TAP ($p = 0,527$). W konsekwencji brak jest podstaw, aby uznać te wyniki za dowód na rzeczywiste zróżnicowanie skuteczności tislelizumabu w zależności od schematu CTH. Podobne stanowisko zajęła EMA w ramach oceny dopuszczenia produktu do obrotu (dokument EPAR), wskazując, że brak jest biologicznego uzasadnienia dla różnic w skuteczności tislelizumabu w zależności od rodzaju chemioterapii.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

Porównanie TIS+CTH vs PLC+CTH (badanie RATIONALE-305)

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza wyników badania RATIONALE-305 (mediana najdłuższego okresu obserwacji – 36 mies.) wykazała istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów poddanych terapii TIS+CTH w porównaniu do osób otrzymujących PLC+CTH. Mediana OS wyniosła 15 mies. w grupie interwencji i 12,9 mies. w grupie kontrolnej. W podgrupie pacjentów pochodzenia azjatyckiego/nieazjatyckiego uzyskane wyniki w zakresie OS były spójne z główną analizą w populacji ITT.

Tabela 7. Przeżycie całkowite OS - populacja ITT w badaniu RATIONALE-305 (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS+CTH		PLC+CTH		HR [95% CI]	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
OS	28.02.2023	501	15,0 [13,6; 16,5]	496	12,9 [12,1; 14,1]	0,80 [0,70; 0,92] ^b	0,0011
						0,80 [0,69; 0,92] ^c	
						0,81 [0,70; 0,93] ^d	
	bd (mOB: min. 3 lata)	501	15,0 [13,6; 16,5]	496	12,9 [12,1; 14,1]	0,79 [0,69; 0,90] ^e	

a) raportowane przez autorów badania;

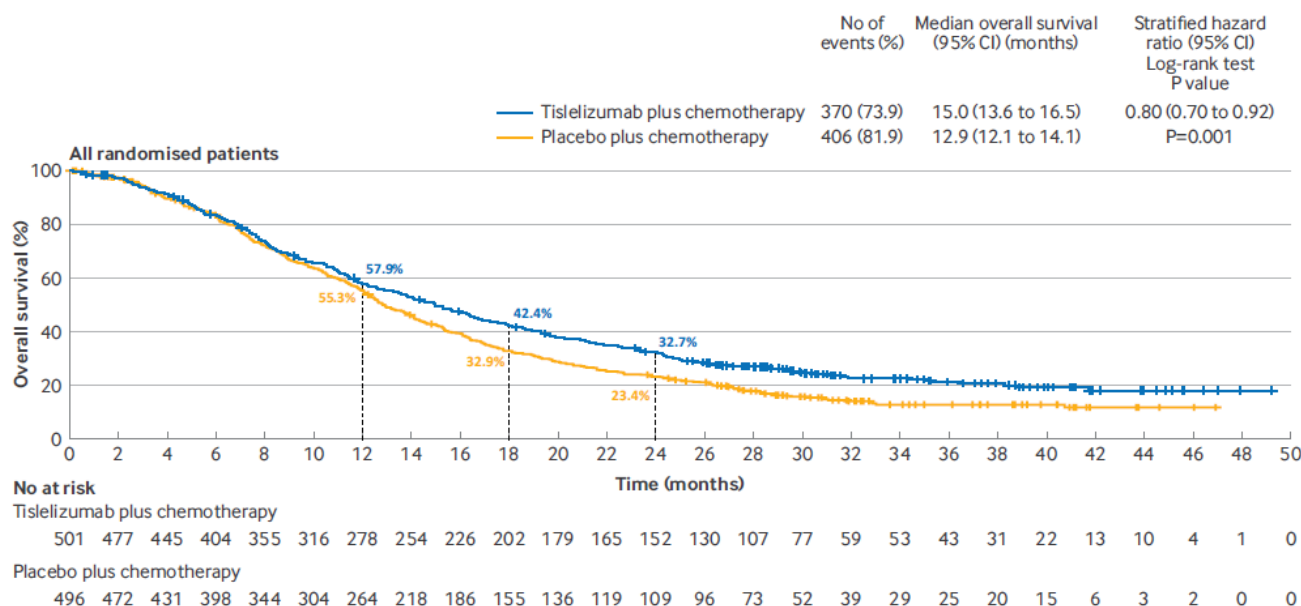
b) HR stratyfikowany wg regionów (Azja Wschodnia vs reszta świata), ekspresji PD-L1 i obecności przerzutów do otrzewnej;

c) HR niestratyfikowany, na podstawie modelu Coxa, przyjmując jako grupę odniesienia PLC+CTH;

d) HR oparto na stratyfikowanym modelu regresji Coxa, uwzględniającym leczenie, stan sprawności ECOG, przerzuty do wątroby, liczbę narządów przerzutowych (0–2 w porównaniu z ≥ 3), wcześniejszą gastrektomię/przełyk (tak w porównaniu z nie) jako zmienne współzmiennie i stratyfikowano według regionu (Azja Wschodnia vs reszta świata), ekspresji PD-L1 i obecności przerzutów do otrzewnej;

e) HR stratyfikowany;

Skróty: OS – przeżycie całkowite, TIS – tislelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji



Rysunek 2. Przeżycie całkowite OS – populacja ITT w badaniu RATIONALE-305 (data odcięcia: 28.02.2023, Qiu 2024)

W badaniu RATIONALE-305 w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom ekspresji PD-L1 (TAP $\geq 5\%$, TAP $\geq 10\%$) u pacjentów leczonych TIS+CTH obserwowano IS wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi leczonymi PLC+CTH. Natomiast w grupie pacjentów, u których wyjściowy poziom ekspresji PD-L1 wynosił $<5\%$, nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 8. Przeżycie całkowite w badaniu RATIONALE – 305 w zależności od wyjściowego poziomu ekspresji PD- L1 (Qui 2024).

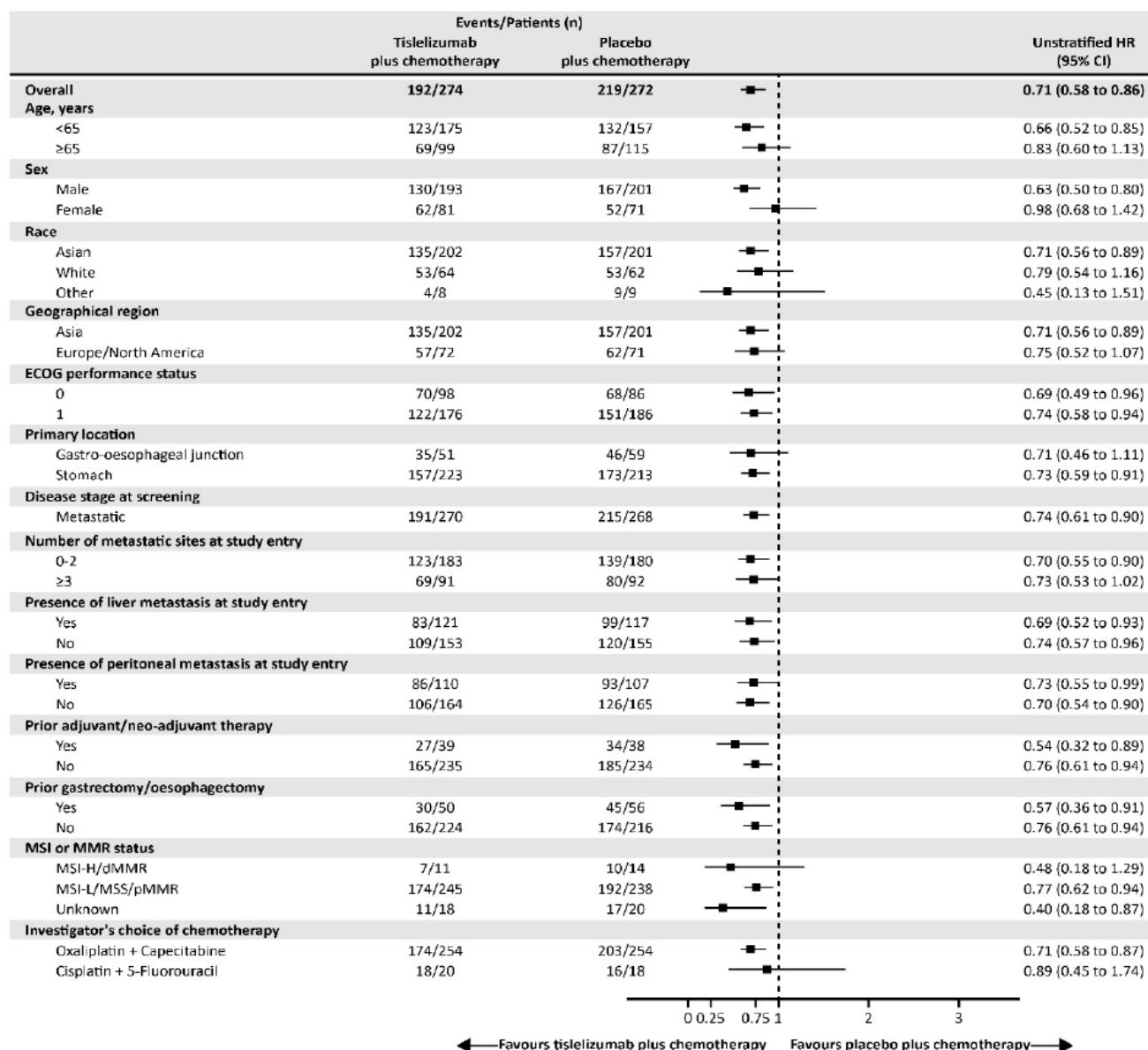
Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS+CTH		PLC+CTH		HR [95% CI]	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
PD-L1 TAP ≥5%							
OS	08.10.2021	274	17,2 [13,9; 21,3]	272	12,6 [12,0; 14,4]	0,74 [0,59; 0,94]^b	0,0056
	28.02.2023	274	16,4 [13,6; 19,1]	272	12,8 [12,0; 14,5]	0,71 [0,58; 0,86]^b	0,0003
						0,72 [0,59; 0,88]^c	bd
PD-L1 TAP ≥10%							
OS	28.02.2023	136	22,5 [16,4; 26,4]	145	12,3 [11,3; 14,9]	0,57 [0,43; 0,76]^c	bd

a) raportowane przez autorów badania;

b) HR stratyfikowany wg regionów (Azja Wschodnia vs reszta świata), ekspresji PD-L1 i obecności przerzutów do otrzewnej;

c) HR niestratyfikowany, na podstawie modelu Coxa, przyjmując jako grupę odniesienia PLC+CTH

Skróty: OS – przeżycie całkowite, TIS – tislelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji



Rysunek 3. Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu RATIONALE-305, dla pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5% (data odcięcia 28.02.2023)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu RATIONALE-305 wykazano IS wydłużenie PFS u pacjentów leczonych TIS+CTH w porównaniu do otrzymujących PLC+CTH. Mediana PFS była zbliżona w obu grupach (6,9 mies. w grupie TIS+CTH vs 6,2 mies. w grupie PLC+CTH). Przewagę terapii TIS+CTH nad PLC+CTH (mediana 12,6 mies. vs 11,5 mies.) obserwowano także w zakresie PFS2, który definiowano jako czas od randomizacji do kolejnej progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny (po zastosowaniu kolejnej linii leczenia) w ramach oceny eksploracyjnych punktów końcowych.

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby PFS - populacja ITT w badaniu RATIONALE-305 (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS+CTH		PLC+CTH		HR [95% CI]	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
PFS	28.02.2023	501	6,9 [5,7; 7,2]	496	6,2 [5,6; 6,9]	0,78 [0,67; 0,90]^b	bd
			6,9 [NA; NA]		6,3 [NA; NA]	0,78 [0,68; 0,90]^c	bd
			6,9 [NA; NA]		6,1 [NA; NA]	0,77 [0,67; 0,88]^d	bd
			6,9 [NA; NA]		6,2 [5,6; 6,9]	0,78 [0,68; 0,90]^e	bd
	bd (mOB: min. 3 lata)		6,9 [5,7; 7,2]		6,2 [5,6; 6,9]	0,79 [0,68; 0,91]^f	bd
PFS2	28.02.2023		12,6 [11,3; 14,0]		11,5 [10,2; 12,1]	0,79 [0,68; 0,91]^f	bd

a) raportowane przez autorów badania;

b) stratyfikacja według regionu (Azja Wschodnia vs reszta świata) i obecności przerzutów do otrzewnej oraz w analizie ITT według ekspresji PD-L1 (<5%, ≥ 5%);

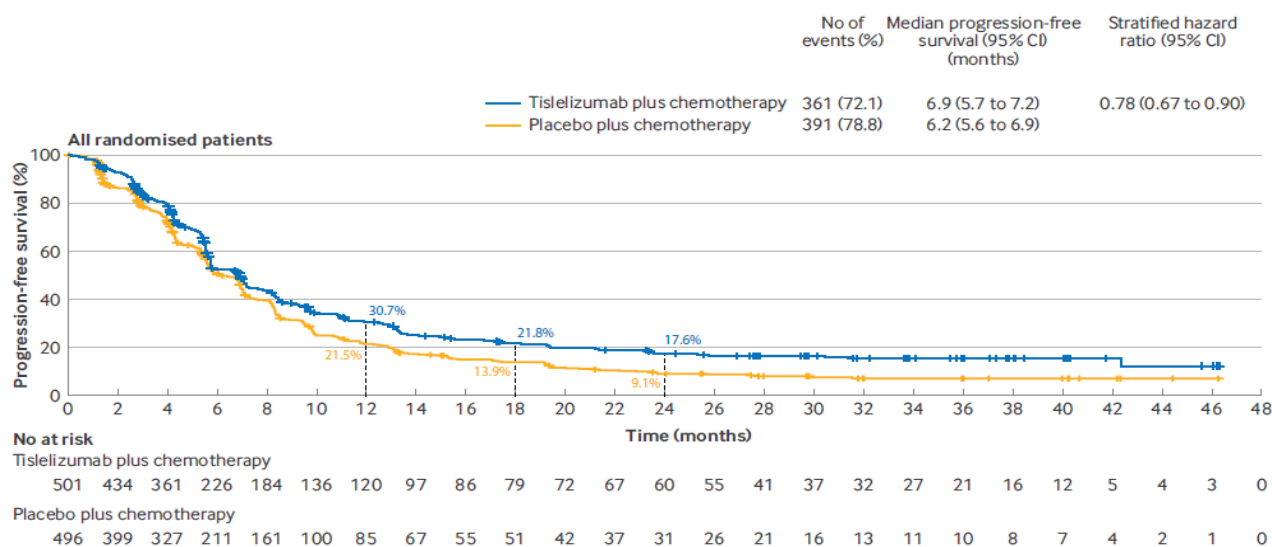
c) niestratyfikowany HR oszacowano na podstawie modelu Coxa, przyjmując grupę odniesienia PLC+CTH;

d) analiza wrażliwości, obejmuje wszelkie oceny guza lub zgony po więcej niż jednej pominiętej wizycie podczas wyliczania PFS, HR stratyfikowany;

e) analiza uzupełniająca, PFS w oparciu o zgłoszone dane niezależnie od rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, HR stratyfikowany;

f) HR stratyfikowany

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji, TIS – tislelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

**Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji w badaniu RATIONALE-305 – populacja ogólna (data odc. 28.02.2023)**

Również analiza w podgrupach z poziomem ekspresji PD-L1 ≥5% oraz ≥10% wykazała IS wydłużenie PFS u pacjentów leczonych TIS+CTH w porównaniu do chorych stosujących PLC+CTH. Ponadto pacjenci pochodzenia azjatyckiego leczeni TIS+CTH uzyskiwali korzystniejsze wyniki w zakresie PFS niż pacjenci pochodzenia nieazjatyckiego, przy czym nie wykazano IS różnicy między podgrupami (p = 0,547).

Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji w badaniu RATIONALE-305, w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS+CTH		PLC+CTH		Porównanie	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
PD-L1 TAP ≥5%							
PFS	8.10.2021	274	7,2 [5,8; 8,4]	272	5,9 [5,6; 7,0]	0,67 [0,55; 0,83] ^b	<0,0001
						0,68 [0,56; 0,83] ^c	bd
	28.02.2023	274	7,2 [5,8; 8,4]	272	5,9 [5,6; 7,0]	0,68 [0,56; 0,83] ^b	bd
PD-L1 TAP ≥10%							
PFS	28.02.2023	136	9,0 [7,0; 12,1]	145	5,7 [4,5; 6,9]	0,56 [0,42; 0,74] ^c	bd

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji, TIS – tisnelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

Odpowiedź na leczenie

W badaniu RATIONALE-305 w grupie leczonej TIS+CTH w porównaniu do ramienia PLC+CTH IS wyższy był odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz z odpowiedzią częściową (PR), a niższy odsetek chorych z progresją choroby (PD).

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie w badaniu RATIONALE-305, populacja ogólna (ITT) (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS +CTH	PLC+CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
ORR	28.02.2023	237/501 (47)	201/496 (41)	1,17 [1,01; 1,34]	NNT = 15 [8; 158]	bd
CR		19/501 (4)	19/496 (4)	0,99 [0,53; 1,85]	-0,0004 [-0,02; 0,02]	bd
PR		218/501 (44)	182/496 (37)	1,19 [1,02; 1,38]	NNT = 15 [8; 134]	bd
SD		213/501 (43)	212/496 (43)	0,99 [0,86; 1,15]	-0,002 [-0,06; 0,06]	bd
PD		23/501 (5)	55/496 (11)	0,41 [0,26; 0,66]	NNT= 16 [11; 32]	bd
Nieokreślone*		28/501 (6)	28/496 (6)	0,99 [0,60; 1,65]	-0,001 [-0,03; 0,03]	bd

* nieokreślona odpowiedź na leczenie obejmuje pacjentów z odpowiedziami niemożliwymi do oceny lub niemożliwymi do zbadania

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, PR – odpowiedź częściowa, PD – progresja choroby, SD – choroba stabilna, TIS – tisnelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

Analiza w podgrupach z wyjściowym poziomem ekspresji PD-L1 ≥5% oraz ≥10% wykazała, że odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie u pacjentów leczonych TIS+CTH był istotnie statystycznie wyższy niż u chorych leczonych PLC+CTH. Ponadto w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na pochodzenie (Azja vs reszta świata) różnice pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH w zakresie odpowiedzi na leczenie były zbliżone (p dla interakcji = 0,761).

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w badaniu RATIONALE-305, dla populacji z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 5\%$ (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS +CTH	PLC+CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)			
ORR	8.10.2021	138/274 (50)	117/272 (43)	1,17 [0,98; 1,40]	0,07 [-0,01; 0,16]	bd
CR		9/274 (3)	5/272 (2)	1,79 [0,61; 5,26]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
PR		129/274 (47)	112/272 (41)	1,14 [0,95; 1,38]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
SD		104/274 (38)	109/272 (40)	0,95 [0,77; 1,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
PD		12/274 (4)	32/272 (12)	0,37 [0,20; 0,71]	NNT = 14 [9; 36]	bd
Nieokreślone*		20/274 (7)	14/272 (5)	1,42 [0,73; 2,75]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd

* nieokreślona odpowiedź na leczenie obejmuje pacjentów z odpowiedziami niemożliwymi do oceny lub niemożliwymi do zbadania

Skróty: CR – odpowiedź całkowita, ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, PR – odpowiedź częściowa, PD – progresja choroby, SD – choroba stabilna, TIS – tislelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji

Jakość życia

Uzyskane w badaniu RATIONALE-305 wyniki w zakresie jakości życia raportowanej przez pacjentów (wg EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 i EQ-5D-5L) wykazały w większości brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TIS+CTH a PLC+CTH.

Wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 IS poprawę u pacjentów leczonych TIS+CTH vs PLC+CTH wykazano jedynie w zakresie ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz zmęczenia w 6. cyklu leczenia. Według EORTC QLQ-STO22, pacjenci leczeni TIS+CTH uzyskiwali korzyść w zakresie zmniejszenia bólu / dyskomfortu w 4. cyklu leczenia, wskaźników objawów choroby oraz dysfagii / odynofagii w 6. cyklu leczenia.

Tabela 13. Jakość życia raportowana w badaniu RATIONALE-305, populacja ogólna (ITT) (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Cykl leczenia	LSM względem wartości wyjściowych, [95% CI]		EMTD ^a [95% CI]	p ^a
			TIS+CTH	PLC+CTH		
EORTC QLQ-C30 ^b						
Ogólny stan zdrowia / jakość życia	28.02.2023	4.	1,35 [-0,24; 2,94]	-0,45 [-2,04; 1,13]	1,80 [-0,33; 3,94]	0,0979
Funkcjonowanie fizyczne			-2,47 [-3,77; -1,18]	-3,92 [-5,21; -2,62]	1,44 [-0,27; 3,16]	0,0990
Zmęczenie			1,75 [-0,09; 3,60]	3,07 [1,23; 4,91]	-1,32 [-3,79; 1,15]	0,2950
Ogólny stan zdrowia / jakość życia		6.	0,93 [-0,71; 2,57]	-1,58 [-3,24; 0,07]	2,52 [0,29; 4,74]	0,0266
Funkcjonowanie fizyczne			-2,76 [-4,22; -1,30]	-5,22 [-6,69; -3,75]	2,46 [0,49; 4,43]	0,0145
Zmęczenie			1,71 [-0,32; 3,75]	4,73 [2,68; 6,77]	-3,01 [-5,78; -0,24]	0,033
EORTC QLQ-STO22 ^b						
Wskaźnik objawów choroby	28.02.2023	4.	-1,71 [-2,77; -0,66]	-0,61 [-1,66; 0,45]	-1,11 [-2,53; 0,31]	0,1262
Dysfagia / odynofagia			-2,78 [-3,99; -1,57]	-1,27 [-2,48; -0,06]	-1,51 [-3,13; 0,11]	0,0680

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Cykl leczenia	LSM względem wartości wyjściowych, [95% CI]		EMTD ^a [95% CI]	p ^a
			TIS+CTH	PLC+CTH		
Ból / dyskomfort			-6,88 [-8,39; -5,36]	-4,64 [-6,16; -3,13]	-2,23 [-4,26; -0,20]	0,0311
Ograniczenia dietetyczne			-0,31 [-1,75; 1,12]	0,61 [-0,82; 2,05]	-0,93 [-2,85; 0,99]	0,3433
Objawy ze strony górnego odcinka p. pokarmowego			-3,14 [-4,40; -1,87]	-1,54 [-2,80; -0,28]	-1,59 [-3,28; 0,09]	0,0632
Wskaźnik objawów choroby	28.02.2023	6.	-1,84 [-2,95; -0,74]	-0,22 [-1,34; 0,89]	-1,62 [-3,12; -0,12]	0,0341
Dysfagia / odynofagia			-2,79 [-3,93; -1,64]	-2,01 [-3,17; -0,86]	0,77 [-2,31; 0,76]	0,03238
Ból / dyskomfort			-5,97 [-7,56; -4,38]	-4,09 [-5,69; -2,49]	-1,88 [-4,03; 0,27]	0,0862
Ograniczenia dietetyczne			-0,25 [-1,79; 1,30]	1,08 [-0,48; 2,63]	-1,32 [-3,42; 0,77]	0,2160
Objawy górnego odcinka p. pokarmowego			-3,24 [-4,58; -1,90]	-1,49 [-2,84; -0,14]	-1,74 [-3,55; 0,06]	0,0584
EQ-5D-5L						
Skala wizualno- analogowa (VAS)	28.02.2023	6.	3,0 (16,38) ^c	-0,8 (15,17) ^c	3,8 [bd] ^d	bd

EMTD – estymowana średnia różnica w leczeniu (*estimated mean treatment difference*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least squares mean*)

a) raportowane przez autorów badania;

b) za klinicznie istotną zmianę uznano co najmniej 5-punktową średnią zmianę względem wartości wyjściowych;

c) średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD);

d) średnia różnica w leczeniu [95% CI]

Skróty: TIS – tislelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych,

Grupa leczona TIS+CTH cechowała się niższym niż grupa PLC+CTH ryzykiem pogorszenia dla większości kategorii raportowanych przez pacjentów w zakresie czasu do pogorszenia (TTD) zdefiniowanym jako czas do pierwszego wystąpienia zmiany o ≥ 10 punktów w kierunku pogorszenia jakości życia względem wartości wyjściowej, potwierdzonej przez dalsze pogorszenie w następnym cyklu leczenia.

Tabela 14. Czas do pogorszenia raportowany w badaniu RATIONALE-305, populacja ogólna (ITT) (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TTD, mediana w mies. [95% CI]				HR stratyfikowany [95% CI] ^{ab}	p ^b
		N	TIS+CTH	N	PLC+CTH		
Według kwestionariusza EORTC QLQ-C30							
Ogólny stan zdrowia/jakość życia	28.02.2023	121	NR [36,0; NE]	144	38,0 [26,7; NE]	0,77 [0,60; 0,98]	0,0168
Funkcjonowanie fizyczne		124	NR [30,4; NE]	151	37,7 [16,6; NE]	0,72 [0,57; 0,92]	0,0036
Zmęczenie		193	16,9 [9,8; NE]	209	9,4 [5,4; 17,8]	0,83 [0,68; 1,01]	0,0310
Według kwestionariusza EORTC QLQ-STO22							
Wskaźnik objawów choroby	28.02.2023	50	NR [NE; NE]	72	NR [NE; NE]	0,64 [0,45; 0,92]	0,0080

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TTD, mediana w mies. [95% CI]				HR stratyfikowany [95% CI] ^{ab}	p ^b
		N	TIS+CTH	N	PLC+CTH		
Dysfagia / odynofagia		48	NR [NE; NE]	54	NR [NE; NE]	0,81 [0,54; 1,19]	0,1387
Ból / dyskomfort		110	NR [28,3; NE]	134	42,2 [33,1; NE]	0,74 [0,58; 0,96]	0,0109
Objawy górnego odcinka p. pokarmowego		101	NR [NE; NE]	127	NR [NE; NE]	0,73 [0,56; 0,95]	0,0085
Ograniczenia dietetyczne		100	NR [NE; NE]	99	NR [NE; NE]	0,96 [0,73; 1,27]	0,3936

NR – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano;

a) stratyfikowany wg regionu (Azja Wschodnia vs reszta świata), ekspresji PD-L1 oraz przerzutów do otrzewnej;

b) raportowane przez autorów badania;

Skróty: TTD – czas do pogorszenia choroby, TIS – tislelizumab, PLC – placebo, CTH – chemioterapia, bd – brak danych,

Porównanie pośrednie TIS+CTH vs NIV+PLC oraz TIS+CTH vs PEM+CTH

Ze względu na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję (TIS+CTH) względem wybranych komparatorów (NIV+CTH, PBR+CTH), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie

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 19. Charakterystyki i wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.

Przegląd	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki/wnioski
Cai 2024	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa I linii leczenia HER2-, zaawansowanego GC	Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-negatywnym, zaawansowanym GC Oceniane interwencje: • immunoterapia w skojarzeniu z CTH (różne schematy): TIS, NIV, PBR, SIN, BEV, RAM, PAN, AND, CET • immunoterapia: PBR • CTH (różne schematy) Metodyka badań: RCT III fazy Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, (1 I 2000-1 V 2023), ASCO, ESMO (2018-2023) Analiza danych: jakościowa i ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: bd	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 25 (14 389) Główne wnioski: • Immunoterapia w połączeniu z chemioterapią wiązała się z wydłużeniem PFS i OS u pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym GC, w porównaniu z innymi metodami leczenia pierwszej linii. W szczególności SIN z CTH wykazał największe korzyści w zakresie PFS i OS.
Zhu 2024	Ocena możliwości rozszerzenia zastosowania tislelizumabu w leczeniu I linii zaawansowanego GC	Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z zaawansowanym GC Oceniane interwencje: TIS, NIV, PBR lub SIN (w monoterapii i w skojarzeniu z innymi opcjami terapeutycznymi) Metodyka badań: RCT ≥ II fazy lub RWD Przeszukane źródła danych (data przeszukania): Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science (31 VIII 2023) Analiza danych: jakościowa i ilościowa (nowa metoda oceny skuteczności i bezpieczeństwa, która łączy w sobie metodę wagi entropii i metodę TOPSIS) Sponsor: Technology Development Incubation Fund of Shaanxi Provincial People's Hospital (no. 2023YJY-54), National Health Commission Institute of Hospital Management, Research Project on Continuous Improvement of Hospital Management and Evidence-Based Medical Quality Management, Key Project (no. YLZLXZ23K003), and Norman Bethune Charity Foundation, Yaodongshenzhou-Pharmaceutical Research Capacity Building Project, General Project (no. Z04JKM2023E040).	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 12 (bd) Główne wnioski: • wyniki wskazują na obiecującą skuteczność i bezpieczeństwo TIS+CTH jako opcji leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego GC • TIS+CTH charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż NIV lub SIN w skojarzeniu z chemioterapią
Zhang 2024	Porównanie korzyści terapeutycznych pomiędzy immunoterapią a terapią celowaną w I linii leczenia HER2-, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka żołądka	Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z HER2-, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego Oceniane interwencje: • immunoterapia w skojarzeniu z CTH (różne schematy): TIS, NIV, PBR, SIN, SUG • terapia celowana w skojarzeniu z CTH: ZOL • CTH (różne schematy) Metodyka badań: RCT III fazy Przeszukane źródła danych (data przeszukania): • PubMed, Embase, Web of Science, and Scopus Cochrane Database (V 2015–V 2023), • abstrakty konferencyjne: ESMO, ASCO, ASCO GI (2013–2023) Analiza danych: jakościowa i ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: Key Program of Beijing Natural Science Foundation (no. Z210015 to Z.P.), the National Natural Science Foundation of China (General Program, Q17 no. 82272764 to Z.P)	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 8 (6 455) Główne wnioski: • wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych różnic między TIS, NIV, PBR, SIN, SUG oraz ZOL w zakresie OS, PFS • wszystkie analizowane interwencje cechowały się zbliżoną skutecznością w zakresie ORR w porównaniu do CTH

4.2.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Porównanie TIS+CHT vs PLC+CHT (badanie RATIONALE-305)

Wyniki badania RATIONALE-305 dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazują, że w grupie leczonej TIS+CHT w porównaniu do grupy leczonej samą CHT, IS częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), prowadzące do zaprzestania leczenia, a także zdarzenia związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz ciężkie i prowadzące do zaprzestania leczenia. Terapia TIS+CHT związana była także z IS częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI, ang. adverse events of special interest) związanych z układem immunologicznym, w tym ≥ 3 . stopnia, ciężkich, prowadzących do zaprzestania leczenia i modyfikacji dawki oraz związanych z infuzją.

Natomiast wykazano brak IS różnic pomiędzy grupą TIS+CHT a grupą PLC+CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zgonów ogółem, TEAE ogółem (TEAE wystąpiły u większości pacjentów w obu grupach), TRAE w stopniu ≥ 3 , ciężkich TRAE i TRAE prowadzących do zaprzestania leczenia.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-305 (Qui 2024).

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS+CTH	PLC+CTH	Porównanie		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TEAE ogółem						
TEAE ogółem	28.02.2023	495/498 (99)	486/494 (98)	1,01 [0,997; 1,02]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
TEAE ≥3. st.		346/498 (69)	324/494 (66)	1,06 [0,97; 1,15]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
Ciężkie TEAE		211/498 (42)	178/494 (36)	1,18 [1,01; 1,37]	NNH = 15 [8; 364]	bd
Ciężkie TEAE prow. do zgonu		47/498 (9)	42/494 (9)	1,11 [0,75; 1,65]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
TEAE prow. do zaprzestania leczenia		115/498 (23)	67/494 (14)	1,70 [1,29; 2,24]	NNH = 10 [6; 21]	bd
TEAE prow. do modyfikacji dawki		381/498 (77)	375/494 (76)	1,01 [0,94; 1,08]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Zgony ogółem		42/498 (8)	35/494 (7)	1,19 [0,77; 1,83]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
TRAE ogółem						
TRAE ogółem	28.02.2023	483/498 (97)	476/494 (96)	1,03 [1,005; 1,05]	NNH = 41 [23; 200]	bd
TRAE ≥3. st.	28.02.2023	268/498 (54)	246/494 (50)	1,08 [0,96; 1,22]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	bd (mOB: 3 lata)	269/498 (54)	246/494 (50)	1,08 [0,96; 1,22]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
Ciężkie TRAE	28.02.2023	113/498 (23)	72/494 (15)	1,56 [1,19; 2,04]	NNH = 12 [7; 30]	bd
Ciężkie TRAE prow. do zgonu	28.02.2023	47/498 (9)	42/494 (9)	1,11 [0,75; 1,65]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
TRAE prow. do zaprzestania leczenia	28.02.2023	80/498 (16)	40/494 (8)	1,98 [1,39; 2,84]	NNH = 12 [8; 25]	bd
	bd (mOB: 3 lata)	83/498 (17)	40/494 (8)	2,06 [1,44; 2,94]	NNH = 11 [7; 22]	bd
TRAE prow. do modyfikacji dawki	28.02.2023	355/498 (71)	354/494 (72)	0,99 [0,92; 1,08]	-0,004 [-0,06; 0,05]	bd
TRAE prow. do zgonu	28.02.2023	6/498 (1) ^b	2/494 (<1) ^b	2,98 [0,60; 14,67]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
	bd (mOB: 3 lata)	6/498 (1)	2/494 (<1)	2,98 [0,60; 14,67]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
AESI ogółem						
TEAE zw. z układem immunologicznym ogółem	28.02.2023	154/498 (31)	58/494 (12)	2,63 [2,00; 3,47]	NNH = 5 [4; 7]	bd

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS+CTH	PLC+CTH	Porównanie		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
TEAE zw. z układem immunologicznym ≥ 3 . st.		38/498 (8)	10/494 (2)	3,77 [1,90; 7,48]	NNH = 17 [12; 33]	bd
Ciężkie TEAE zw. z układem immunologicznym		37/498 (7)	9/494 (2)	4,08 [1,99; 8,36]	NNH = 17 [12; 33]	bd
TEAE zw. z układem immunologicznym prow. do zaprzestania leczenia		22/498 (4)	1/494 (<1)	21,82 [2,95; 161,28]	NNH = 23 [16; 42]	bd
TEAE zw. z układem immunologicznym prow. do modyfikacji dawki		46/498 (9)	15/494 (3)	3,04 [1,72; 5,38]	NNH = 16 [10; 30]	bd
TEAE zw. z układem immunologicznym prow. do zgonu		1/498 (<1)	0/494 (0)	2,98 [0,12; 72,88]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
TEAE zw. z infuzją		33/498 (7)	15/494 (3)	2,18 [1,20; 3,97]	NNH = 27 [16; 107]	bd

Data odcięcia danych: 28 II 2023

a) raportowane przez autorów badania;

b) TIS+CTH: zgon nieokreślony (n=4), zapalenie jelita grubego (n=1) i posocznica (n=1); PLC+CTH : zapalenie płuc (n=2)

W przypadku TRAE odnotowano brak IS różnic w zakresie częstości występowania większości zdarzeń wpływających na jakość życia, (w tym ≥ 3 . stopnia) tj.: nudności, biegunki, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, a także zdarzeń hematologicznych (w tym ≥ 3 . stopnia), tj. spadek liczby białych krwinek, spadek liczby neutrofilii, anemia, spadek liczby płytek krwi, neutropenia (nudności wystąpiły u blisko połowy badanych pacjentów, a biegunki, wymioty, zmniejszenie apetytu i zmęczenie – u ok. $\frac{1}{3}$ pacjentów w obu badanych ramionach). W grupie TIS+CTH istotnie częściej występowała natomiast niedoczynność tarczycy (11% vs 2%) i wzrost AST ≥ 3 . stopnia (3% vs <1%), natomiast istotnie rzadziej występowała neuropatia nerwów obwodowych (21% vs 24%). Szczegółowe występowanie zdarzeń niepożądanych w badaniu RATIONALE-305 przedstawiono w rozdz. 6.1.5 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie TIS+CTH vs NIV+PLC oraz TIS+CTH vs PEM+CTH

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa

4.2.3 Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Badanie Hua 2025

W badaniu retrospektywnie przeanalizowano dane dotyczące leczenia 102 pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (GC). Pacjenci otrzymywali chemioterapię w monoterapii (54 osoby) lub chemioterapię w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 (48 osób) jako leczenie pierwszego rzutu w okresie od czerwca 2018 r. do czerwca 2023 r. w Szpitalu Onkologicznym Baotou w Chinach. Kryteria włączenia obejmowały: nowo rozpoznany GC lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego metodami cytologicznymi lub patologicznymi; zaawansowana choroba,

której nie można leczyć chirurgicznie w stadium III do IV; wiek powyżej 18 lat, a także stan sprawności wg ECOG=0-2.

Pacjenci w grupie chemioterapii byli leczeni schematami chemioterapii SOX i XELOX, które obejmowały oksaliplatynę, kapecytabinę oraz S-1 (modyfikowany 5-fluorouracyl), natomiast w grupie inhibitorów PD-1 w skojarzeniu z CHT stosowano: sintilimab (26 pacjentów), tislelizumab (10), kamrelizumab (8), pembrolizumab (2) lub nivolumab (2), które podawano we wlewie dożylnym w dawce 200 mg w 1. dniu każdego cyklu.

W grupie leczonej skojarzeniem PD-1+CHT odnotowano IS dłuższe przeżycie bez progresji choroby ($p=0,018$). Mediana PFS wyniosła 19,7 miesiąca (95% CI: 12,2–27,2) w grupie skojarzonej wobec 16,5 miesiąca (95% CI: 7,3–25,7) w grupie chemioterapii. W porównaniu z grupą chemioterapii, grupa leczona skojarzeniem PD-1+CHT odnotowała również IS lepszą ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, 25,0% vs. 9,3%, $p = 0,033$), natomiast w zakresie wskaźnika kontroli choroby (DCR) nie odnotowano IS różnicy między grupami (83,3% vs. 66,7%, $p = 0,054$). Nie stwierdzono różnic w zakresie ORR, DCR i PFS pomiędzy pacjentami otrzymującymi różne rodzaje inhibitorów PD-1 ($P > 0,05$). Nie wyodrębniono wyników dla porównania TIS+CTH vs CTH, natomiast ogólna odpowiedź na leczenia (ORR) wystąpiła u 50% pacjentów leczonych TIS+CTH.

Częstość występowania działań niepożądanych stopnia III-IV wyniosła 72,9% w grupie leczenia skojarzonego i 81,5% w grupie chemioterapii ($p = 0,302$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia III-IV w obu grupach były: mielosupresja, reakcje żołądkowo-jelitowe i dysfunkcja wątroby. Nie stwierdzono IS różnic w zakresie działań niepożądanych stopnia III-IV między porównywanymi grupami ($p > 0,05$).

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego Zhang 2025

Przegląd	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki/wnioski
Zhang 2025	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-L1 w I linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego	Populacja: uprzednio nieleczeni pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GC/GEJC); Oceniane interwencje: - immunoterapia w skojarzeniu z CTH (różne schematy) - CTH (różne schematy) Metodyka badań: Pełnotekstowe randomizowane badania kliniczne opublikowane w j. angielskim; Przeszukane źródła danych (data przeszukania): - PubMed, Embase, Cochrane Database (do 11.06.2024), Analiza danych: jakościowa i ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową); Sponsor: Henan Science and Technology Project, Food and drug risk monitoring, Doctoral Research Start-up Foundation of Henan Cancer Hospital	Główne wnioski: - inhibitory PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią znacząco poprawiają OS, PFS i ORR w porównaniu z chemioterapią zarówno wśród pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 and PD-L1 CPS ≥ 5; - połączenie sintilimabu z chemioterapią osiągnęło najwyższą wartość SUCRA dla OS, a połączenie nivolumabu z chemioterapią osiągnęło najwyższą wartość SUCRA dla PFS i ORR. Bezpieczeństwo: - Połączenie tislelizumabu z chemioterapią i sintilimabu z chemioterapią nie zwiększyło ogólnej częstości występowania działań niepożądanych wywołanych przez leki (TRAE) ani częstości występowania działań niepożądanych wywołanych przez leki (TRAE) stopnia 3. lub cięższego. Wyniki meta analizy wykazały, że leczenie sintilimabem w skojarzeniu z chemioterapią, pembrolizumabem w monoterapii oraz tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym w porównaniu z chemioterapią. Autorzy przeglądu ocenili, że ogólnie terapia skojarzona tislelizumabu z chemioterapią charakteryzuje się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem.

Ocena korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS

Poniżej przedstawiono ocenę korzyści klinicznej stosowania produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumabu) w skojarzeniu z chemioterapią w oparciu o badanie RATIONALE-305, przeprowadzoną zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS (wg rozdz. 9 AKL wnioskodawcy). Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 5 punktów (5/5).

Tabela 23. Ocena korzyści klinicznej tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wg ESMO-MCBS.

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 4		
HR ≤0,70 i zysk ≥5 mies.	-	Nie spełniono założenia GRADE 4
Wzrost w 3-letnim przeżyciu o ≥10%	-	
GRADE 3		
HR ≤0,70 i zysk ≥3—<5 mies.	TAK	0,71 [0,58; 0,86], zysk: 3,6 mies.
GRADE 2		
HR ≤0,70 i zysk ≥1,5—<3 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
HR >0,70—0,75 i zysk ≥1,5 mies.	-	
GRADE 1		
HR >0,75 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	Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania fizycznego oraz zmęczenia u pacjentów leczonych TIS+CTH w 6. cyklu leczenia. Według kwestionariusza EORTC QLQ-STO22, pacjenci leczeni TIS+CTH uzyskiwali korzyść w zakresie bólu / dyskomfortu w 4. cyklu leczenia, a także wskaźników objawów choroby oraz dysfagii / odynofagii w 6. cyklu leczenia. Ponadto, w 6. cyklu leczenia pacjenci leczeni TIS+CTH uzyskali klinicznie istotną zmianę w zakresie bólu / dyskomfortu.
Czy doszło do istotnego statystycznie zmniejszenia toksyczności stopnia 3–4 wpływającej na codzienne samopoczucie?	NIE	Porównywalny profil bezpieczeństwa
Dodatkowe punkty	+1	
Finalna ocena korzyści klinicznej ^{jab}	4/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)	

* 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.

4.2.3.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Tevimbra

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych dotyczących 1950 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie, z wyjątkiem badania BGB A317-315, w którym pacjenci otrzymywali również tislelizumab w dawce 400 mg raz na 6 tygodni w leczeniu adjuwantowym po leczeniu neoadjuwantowym i zabiegu chirurgicznym.

Działania niepożądane klasyfikowane jako bardzo często ($\geq 1/10$) obejmowały: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) obejmowały: zapalenie płuc o etiologii zakaźnej, Niedokrwistość, Małopłytkowość, Neutropenie, Limfopenie, Niedoczynność tarczycy, Hiperglikemie, Hiponatremie, Hipokaliemie, kaszel, nudności, biegunkę, wysypkę, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenie, gorączkę, zmniejszenie apetytu. Natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: zapalenie stawów, ból mięśni, zapalenie wątroby, trzustki, jelita grubego, jamy ustnej, duszność, zapalenie płuc, nadciśnienie tętnicze, zapalenie mięśnia sercowego, cukrzyca i nadczynność tarczycy.

U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to: zapalenie płuc (0,50%), zapalenie płuc o etiologii zakaźnej (0,30%), duszność (0,20%), zapalenie mięśnia sercowego (0,20%), zapalenie wątroby (0,05%), małopłytkowość (0,05%), zapalenie jelita grubego (0,05%), hipokaliemia (0,05) i zapalenie mięśni (0,05%). Spośród 1950 pacjentów, u 56,5% ekspozycja na tislelizumab trwała 6 miesięcy lub dłużej, a u 31,9% ekspozycja trwała 12 miesięcy lub dłużej.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

4.3 Komentarz Agencji

Należy

jednak mieć na uwadze, że przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie, cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Wyniki badania RATIONALE-305 wykazały, że terapia tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wydłuża przeżycie całkowite (OS) w porównaniu do samej chemioterapii zwłaszcza w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (mediana OS 16,4 mies. vs 12,8 mies.), a różnica ta jest istotna statystycznie i klinicznie. Ponadto w grupie TIS+CHT w porównaniu do PLC+CHT wykazano IS dłuższe przeżycie wolne od progresji, IS częstsze wystąpienie odpowiedzi na leczenie oraz poprawę jakości życia pacjentów ocenianą wg kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-STO22.

Wyniki badania RATIONALE-305 dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazują, że w grupie leczonej TIS+CHT w porównaniu do grupy leczonej CHT IS częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) prowadzące do zaprzestania leczenia, a także zdarzenia związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz ciężkie i prowadzące do zaprzestania leczenia. Terapia TIS+CHT związana była także z IS częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) związanych z układem immunologicznym, w tym ≥ 3 . stopnia, ciężkich, prowadzących do zaprzestania leczenia i modyfikacji dawki oraz związanych z infuzją.

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy były spójne i wskazywały na znaczącą korzyść terapii skojarzonej inhibitorów PD-1 z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią w zakresie głównych punktów końcowych (OS, PFS i ORR) zarówno wśród pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 and PD-L1 CPS ≥ 5 .

Należy zwrócić uwagę, że populację głównego badania RATIONALE-305 stanowili głównie pacjenci pochodzenia azjatyckiego (75% populacji), jednak przeprowadzona analiza w podgrupach w zależności od regionu geograficznego wykazała, że wyniki w populacji kaukaskiej były porównywalne do populacji azjatyckiej. Ponadto kryteria włączenia do badania choroby bez względu na status ekspresji PD-L1, podczas gdy definicja populacji docelowej wymaga co najmniej 5% ekspresji.

Dodatkowo w badaniu RATIONALE-305 ocena ekspresji PD-L1 była przeprowadzona za pomocą nowego testu (TAP), który nie jest podstawą diagnostyki GC/GEJC w Polsce i w Europie. Jednak wg odnalezionych danych (Moehler 2024) zarówno testy TAP, jak i testy CPS należy uznać za właściwe do pomiaru ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego.

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA) dla porównania tislelizumabu [REDAKTOWANO] gdzie efekty zdrowotne wyrażono w QALY, a wyniki przedstawiono jako inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio, ICUR). Ze względu na brak istotnych różnic w efektach ocenianej technologii dla porównania [REDAKTOWANO], zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA), a dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (ang. cost – effectiveness analysis, CEA) z efektami w latach życia (LY).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest tislelizumab (Tevimbra) w skojarzeniu z chemioterapią (oksaliplatyna z kapecytabiną lub cisplatyna z 5-FU), zgodnie z ChPL. Komparatorami są:

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU lub kapecytabinie) i pochodnej platyny (oksaliplatynie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX, w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirimidynę, w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako złożenia substancji czynnych refundowanych i stosowanych w Polsce w populacji docelowej.

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego oraz ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ w I linii leczenia, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki wg wnioskodawcy są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności (po 30 latach zgon wystąpił u [REDAKTOWANO] populacji pacjentów).

Model

Do przeprowadzenia analizy wnioskodawca wykorzystał model globalny wykonany w programie MS Excel i dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model ekonomiczny jest modelem typu czasu podzielonego (ang. partitioned survival model, PSM) ze stanami zdrowia (brak progresji, progresja choroby, zgon) zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS).

W modelu uwzględniono trzy, wzajemnie wykluczające się, stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi:

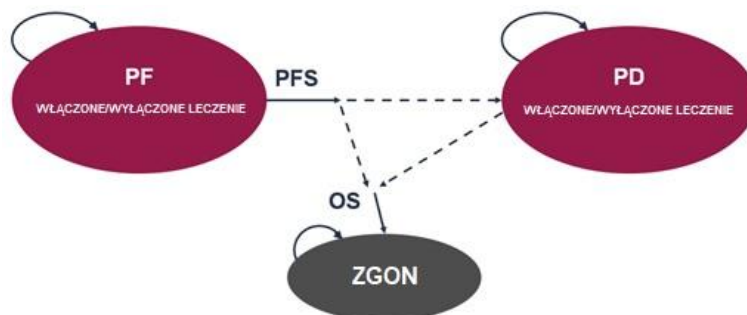
- 1) bez progresji (PF);
- 2) po progresji (PD);

3) zgon.

W modelu założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie bez progresji choroby (PF) i w kolejnych tygodniowych cyklach mogą przechodzić do innych stanów zgodnie z krzywymi PFS i OS. Stan zgonu jest stanem absorbującym, a w stanie progresji choroby (PD) możliwe jest rozpoczęcie kolejnej terapii.

Przejścia między stanami określono na podstawie krzywych PFS i OS z badania RATIONALE-305 poprzez dopasowanie rozkładów parametrycznych (PF – PFS, zgon – OS, PD = OS – PFS). W modelu przyjęto długość cyklu równą 1 tygodniowi. W związku z tym, w analizie nie zastosowano korekty połowy cyklu, co jest uzasadnione z uwagi na krótki okres trwania cyklu. Na podstawie czasu spędzonego w stanach PF i PD obliczono koszty, efekty zdrowotne oraz współczynniki ICUR/ICER.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.



Rysunek 5. Struktura modelu PSM.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dane dotyczące wejściowej charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z badania RATIONALE-305 dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 5\%$. Badanie RATIONALE-305 to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna + fluoropirymidyna lub oksaliplatyna i kapecytabina) w porównaniu do placebo dodanego do chemioterapii, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJC. W celu określenia charakterystyk najbardziej odpowiednich dla polskich pacjentów, w analizie podstawowej średnią masę ciała i średnią powierzchnię ciała określono na podstawie danych wyłącznie z Europy oraz Ameryki Północnej (populacja ROW + PD-L1 $\geq 5\%$), ponieważ w badaniu RATIONALE-305 zaobserwowano znaczącą różnicę w wartościach średniej masy ciała i powierzchni ciała dla pacjentów z Europy i Ameryki Północnej (populacja ROW – ang. rest of world w badaniu) w porównaniu z pełną populacją badania obejmującą dodatkowo pacjentów pochodzących z Azji (Chiny, Japonia i Korea Południowa).

Tabela 24. Charakterystyka wejściowa pacjentów w modelu (wg AE Wnioskodawcy).

Parametr	Wartość (SE)	Źródło
Średni wiek [lata]		RATIONALE-305, populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$
Odsetek mężczyzn		
Średnia masa ciała [kg]		RATIONALE-305, populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$, Europa i Ameryka Północna (ROW + PD-L1 $\geq 5\%$)
Średnia powierzchnia ciała [m ²]		

Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne dla wnioskowanej terapii tislelizumabem z chemioterapią (TIS+CTH) oraz samej chemioterapii (CTH) określono na podstawie danych z badania RATIONALE-305. W modelu wykorzystano krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do zakończenia terapii (ang. time to treatment discontinuation, TTD).

Badanie RATIONALE-305 (III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione) obejmowało 997 pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka/połączenia przełykowo-

żołądkowego. Porównywano TIS+CTH (n=501) z placebo + CTH (n=496). Analiza modelowa dotyczyła podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$. Dane z badania ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywych parametrycznych do obserwowanych krzywych Kaplana-Meiera (OS, PFS, TTD). Ostateczny wybór rozkładów dokonano na podstawie AIC, BIC, oceny wizualnej oraz zgodności klinicznej. Wnioskodawca wybrał do analizy podstawowej rozkład log-logistyczny.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnej linii aktywnego leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów znajduje się w rozdz. 3.6 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie surowych danych z kwestionariusza EQ-5D-5L z badania RATIONALE-305, przy użyciu polskich norm użyteczności. W dostosowanym modelu ekonomicznym uwzględniono dwa stany zdrowia: brak progresji choroby oraz progresja choroby. W celu zidentyfikowania opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego uwzględnionych w modelu przeanalizowano przegląd systematyczny doniesień naukowych.

(...). W analizach wrażliwości przetestowano alternatywne wartości użyteczności pochodzące z raportu PBAC 2022 (badanie CheckMate 649) dla ramienia NIV+CTH oraz CTH.

W modelu globalnym bazowe wartości użyteczności skorygowano o wiek pacjenta, uwzględniając wpływ chorób towarzyszących na jakość życia. Korekty według norm brytyjskich (Hernández Alava 2022) zastąpiono w adaptacji do warunków polskich danymi z populacji ogólnej w Polsce (Golicki 2021), uwzględniając podział na wiek i płeć na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L.

Tabela 25. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej.

Skróty: SE – błąd standardowy

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca dla porównania [REDACTED] w skuteczności terapii przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Kategoria	Z RSS			Bez RSS		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
– Koszt TIS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt premedykacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania bez leczenia bez progresji oraz po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki terminalnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica TIS + CTH vs. komparator	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	–	187 403	97 546

Oszacowany przez wnioskodawcę w analizie minimalizacji kosztów średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [REDACTED] dla porównania z [REDACTED] oraz [REDACTED] dla porównania z [REDACTED] w wariancie z RSS. Oznacza to, że terapia TIS + CTH jest [REDACTED]. Natomiast w wariancie bez RSS średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]. Różnica TIS + CTH vs. Komparator wynosi 187 403 zł względem [REDACTED] oraz 97 546 zł względem [REDACTED].

Wnioskodawca wykonał analizę użyteczności kosztów dla [REDACTED]

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – analiza użyteczności kosztów (CUA)

ICUR [zł/QALY]		537 762
ICER [zł/LY]		490 492

Oszacowana przez Wnioskodawcę średnia wartość QALY w populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [redacted] dla TIS + CTH oraz [redacted], a różnica między interwencją ocenianą a komparatorem wynosi [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na podstawie analizy użyteczności kosztów stosowanie terapii TIS + CTH w miejsce [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TIS + CTH [redacted] wyniósł [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz 537 762 zł bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową, w której jako miarę efektu zdrowotnego zastosowano zyskane lata życia (LY) zamiast lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W przypadku braku istotnych różnic statystycznych w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych ocenianych interwencji, wnioskodawca dodatkowo wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA), mającą na celu porównanie kosztów obu terapii przy założeniu równoważności efektów klinicznych. W analizie CMA interwencja o najniższym koszcie została uznana za najbardziej opłacalną, a cena progowa leku określona została jako cena zbytu netto za opakowanie, przy której całkowite koszty terapii porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania TIS + CTH [redacted], jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted].

Szacunkowa wartości progowe ceny zbytu netto leków przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 28. Cena progowa Tevimbra (analiza CUA).

Opakowanie	Cena progowa dla ICUR (QALY) ^a
[redacted]	[redacted]

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra, przy których różnica kosztów terapii TIS + CTH oraz kosztów komparatorów są równe zero wynoszą: [redacted].

Tabela 29. Cena zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych – Tevimbra (analiza CMA).

Kategoria	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
Cena zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzącego wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z głównymi komparatorami, a jedynie w odniesieniu do komparatora dodatkowego. W związku z tym, w opinii analityków, **zachodzą okoliczności określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji cena zbytu netto leku Tevimbra

⁶ 217 641 zł/QALY

jest tożsama z ceną wyznaczoną w ramach analizy podstawowej względem najtańszego komparatora i wynosi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyki populacji,
- rozkładu krzywych OS, PFS oraz TTD,
- maksymalnego czasu trwania leczenia dla interwencji i komparatorów,
- dawkowania pembrolizumabu,
- udziału schematów chemioterapii w ramieniu interwencji i komparatora,
- uwzględnienia procesu zanikania efektu terapeutycznego dla immunoterapii,
- uwzględnienia RDI,
- użyteczności stanów zdrowia.

Główne wnioski z analizy wrażliwości wnioskodawcy:

TIS + CTH vs. CTH

TIS + CTH vs NIV + CTH

TIS + CTH vs PBR + CTH

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przyjął zasadność uwagi Agencji dotyczącej komparatorów, gdzie zaznaczono, iż głównymi komparatorami dla wnioskowanej interwencji powinna pozostać immunoterapia w połączeniu z CTH, natomiast standardowa CTH może być rozważana jedynie jako komparator dodatkowy. Wnioskodawca uznał także, że uwzględnienie CTH jako komparatora dodatkowego nie wpływa na zakres i metodologię przedłożonych analiz. W samych analizach nie zaktualizowano jednak informacji o tym, że CTH stanowi komparator dodatkowy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Wnioskodawca wykonał analizę kosztów- użyteczności względem komparatora [REDAKTOWANE], natomiast dla komparatorów [REDAKTOWANE] ze względu na brak różnic w skuteczności terapii wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z łączną perspektywą płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	AE oparta o przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności. Przyjęcie 21-letniego horyzontu czasowego testowanego w ramach analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]
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 został przeprowadzony prawidłowo. [REDAKTOWANE] Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z doniesień naukowych odnalezionych w sposób systematyczny.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną jednokierunkową (10 wariantów) oraz analizę probabilistyczną

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 9):

1. Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny 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 globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
2. Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania RATIONALE-305. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, stąd odpowiednie wartości poddano analizie wrażliwości.

3. *Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów dla TIS + CTH i CTH przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania RATIONALE-305. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przeprowadzono szerokie testowanie przyjętych założeń.*
4. *Odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2] dowody naukowe wskazują, iż terapia złożona z tislelizumabu i chemioterapii nie różni się pod względem skuteczności od terapii niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. W związku z tym dla porównania TIS + CTH z NIV + CTH oraz TIS + CTH z PBR + CTH przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (dla ramienia NIV + CTH oraz PBR + CTH przyjęto dokładnie takie same krzywe OS, PFS i TTD, jak dla TIS + CTH, poprzez przyjęcie wartości HR = 1). Każde porównanie pośrednie związane jest z niepewnością wnioskowania, a ograniczenia analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.*
5. *W analizie podstawowej nie uwzględniono zanikania efektu terapeutycznego w czasie, spójnie z założeniami analiz ocenianych przez AOTMiT, dotyczących niwolumabu i pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (por. rozdz. 3.2.6). Założenie dotyczące zanikania efektu terapeutycznego testowano w ramach analizy wrażliwości.*

Komentarz analityka:

Wnioskodawca nie uwzględnił w scenariuszu podstawowym modelowania zaniku efektu terapeutycznego tislelizumabu, uzasadniając to spójnością z wcześniejszymi analizami dotyczącymi niwolumabu i pembrolizumabu ocenianymi przez AOTMiT (zlecenie 132/2022⁷, zlecenie 144/2022⁸, zlecenie 16/2022⁹). Założenie to zostało przetestowane w analizie wrażliwości. Należy podkreślić, że w analizie weryfikacyjnej dotyczącej pembrolizumabu zwrócono uwagę na odmienne podejście przyjęte przez NICE. W rekomendacji NICE 2021 preferowanym scenariuszem ERG był model log-logistyczny z założeniem zaniku efektu po 5 latach i jego całkowitym wygaśnięciem po 7 latach (HR = 1 względem chemioterapii), co przyjęto jako wariant podstawowy zarówno przez NICE, jak i PBAC.

6. *W analizie uwzględniono względną intensywność dawkowania. Wartość dla TIS + CTH oraz CTH tam gdzie było to możliwe określono na podstawie danych z badania klinicznego RATIONALE 305. Intensywność dawkowania dla pozostałych komparatorów nie była dostępna, dlatego za autorami modelu oryginalnego, przyjęto odpowiednie założenia. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym nie uwzględniono RDI.*

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

Komentarz analityka:

Ceny leków w chemioterapii zostały zaktualizowane zgodnie z komunikatami refundacyjnymi NFZ za okres styczeń–czerwiec 2025 r. Zmiany te miały marginalny wpływ na wyniki analiz – poniżej 1%. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające [REDAKTOWANE]. Wyniki opisane zostały w rozdz. 5.3.2. Obliczenia własne Agencji.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Zgodnie z uzupełnieniem analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 14 sierpnia 2025 r. znak sprawy: DRe.423.1.1.2025.3.KG Wnioskodawca podał, iż *zasadne jest podzielenie stanowiska Agencji, zgodnie z którym głównymi komparatorami dla wnioskowanej interwencji pozostaje immunoterapia w połączeniu z CTH, natomiast standardowa CTH może być rozważana jedynie jako komparator dodatkowy. Fakt ten jednak nie wpływa na zakres i metodologię przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz.* W analizach nie zaktualizowano informacji o komparatorze dodatkowym.
2. W związku z brakiem dowodów potwierdzających wyższość ocenianej technologii względem komparatorów głównych (NIV + CHT oraz PEMB + CHT), w opinii analityków zachodzą okoliczności określone w art. 13 ustawy o refundacji. Należy jednocześnie wskazać, iż Wnioskodawca nie przedstawił ceny, o której mowa w art. 13 ww. ustawy.

⁷ AOTMiT AWA Opdivo OT.4231.68.2022 <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7919-132-2022-zlc>

⁸ AOTMiT AWA Opdivo OT.4231.67.2022 <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7966-144-2022-zlc>

⁹ AOTMiT AWA Keytruda OT.4231.7.2022 <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7666-16-2022-zlc>

3. Wnioskodawca wykonał walidację modelu: wewnętrzną, zewnętrzną oraz konwergencji. W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych: Li 2024, Lang 2024, Xu 2024, odnalezionych w ramach wyszukiwania systematycznego. Wyniki w zakresie QALY uzyskane w analizie wnioskodawcy są [REDACTED] od wyników prezentowanych w publikacjach. Wg wnioskodawcy: *Inna struktura modelu (model Markowa vs model PSM), inne dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz odmienny sposób modelowania krzywych przeżycia to zmienne wpływające na różnice w wynikach modelu*. Należy podkreślić, że zarówno w publikacjach Li 2024 oraz Xu 2024 wykorzystano model PSM, natomiast w jednej Lang 2024 wykorzystano model Marcova. Wartości użyteczności zastosowane w modelu Wnioskodawcy są [REDACTED] niż wartości przedstawione w opublikowanych analizach Li 2024, Lang 2024 i Xu 2024, opartych na badaniu RATIONALE-305. Wnioskodawca wykorzystał surowe dane z jednego z trzech kwestionariuszy zastosowanych w badaniu RATIONALE-305 – EQ-5D-5L (obok EORTC QLQ-STO22 oraz EORTC QLQ-C30), przeliczając je przy użyciu polskich norm użyteczności. Nie jest jednak możliwe zweryfikowanie, czy metoda zastosowana przez Wnioskodawcę prowadzi do uzyskania poprawnych wartości przy wykorzystaniu polskiego zestawu wartości odniesienia dla kwestionariusza EQ-5D-5L.
4. Wnioskodawca zastosował w modelu cykl 1-tygodniowy, aby uchwycić wszystkie istotne zmiany w kosztach i efektach. W ww. modelach ekonomicznych przedstawionych w ramach analizy konwergencji (Li 2024, Lang 2024, Xu 2024) stosowano cykle 3-tygodniowe, odpowiadające schematom leczenia i wizytom kontrolnym. W modelu pominięto korektę połowy cyklu, ze względu na krótki cykl analizy.
5. Horyzont czasowy w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wynosi 30 lat (horyzont dożywności). W analizach ekonomicznych Li 2024, Lang 2024, Xu 2024 horyzont jest krótszy i wynosi 10 lat. Długość horyzontu jest spójna z analizami dotyczącymi terapii pembrolizumabem lub niwolumabem w połączeniu z chemioterapią (AWA OT.4231.68.2022 Opdivo – 40 lat; AWA OT.4231.7.2022_Keytruda – 25 lat). Wnioskodawca testował w ramach analizy krótszy, 21-letni horyzont czasowy. Skrócenie horyzontu czasowego [REDACTED]
6. Ceny leków ujęte w AE Wnioskodawcy są aktualne na dzień złożenia wniosku. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r., które będzie obowiązywało w momencie wydawania rekomendacji przez Prezesa AOTMiT, tj. 09.10.2025, ceny ujęte w katalogu chemioterapii różnią się od cen uwzględnionych w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. Zmiana cen leków ujętych w katalogu chemioterapii ma charakter marginalny – jej wpływ na końcowe koszty terapii szacowany jest na poniżej 1% i nie wpływa na wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające [REDACTED]. Wyniki opisane zostały w rozdz. 5.3.2. Obliczenia własne Agencji.
7. W analizowanym obszarze terapeutycznym ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych stanowi istotny czynnik przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego HER2-ujemnym. Tislelizumab jest wskazany dla pacjentów z TAP $\geq 5\%$. Warto podkreślić, że ekspresja PD-L1 może być mierzona różnymi wskaźnikami, np. TAP (Tumor Area Positivity) oraz CPS (Combined Positive Score). Wg danych z prezentacji Moehler 2024 wyniki wg testu TAP i testu CPS wykazały znaczną zgodność w GC/GEJC wśród pacjentów włączonych do badania RATIONALE-305, a wg autorów publikacji zarówno testy TAP, jak i testy CPS należy uznać za właściwe do pomiaru ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wyników analizy ekonomicznej przyjmując cenę komparatora, tj. niwolumabu, która uwzględnia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo do oszacowań cen pozostałych substancji tj. fluorouracyl, cisplatyna, kapecytabina, oksaliplatyna, irynotekan, docetaksel oraz paklitaksel uwzględniono dane refundacyjne NFZ za styczeń - czerwiec 2025 r.

Tabela 31. Obliczenia własne AOTMiT - porównanie kosztów leczenia preparatem Tevimbra z uwzględnieniem RSS, w skojarzeniu z chemioterapią i komparatorami: niwolumabem lub pembrolizumabem w skojarzeniu w chemioterapią

Kategoria	Wartość w analizie podstawowej			Wartość w analizie AOTMiT		
Łączny koszt, w tym:						
Różnica TIS + CTH vs. komparator						

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy NFZ koszt stosowania preparatu Tevimbra jest o [] od kosztów stosowania komparatora Opdivo (niwolumab).

Tabela 32. Obliczenia własne AOTMiT - cena Tevimbra zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych

Kategoria	TIS + CTH vs	
Cena zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych		

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oszacowana cena zbytu netto leku Tevimbra jest tożsama z ceną zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, względem najtańszego komparatora [] i wynosi [] od ceny wyznaczonej przez Wnioskodawcę.

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2026-2027).

Struktura modelu

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Tevimbra w ocenianym wskazaniu oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Tevimbra w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C-15-C16)” we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia).

Analizę przeprowadzono za pomocą arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane statystyczne, epidemiologiczne

Tabela 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – I rok refundacji (2026)

Parametr	Odsetek		Roczna liczba pacjentów		Źródło
	GC	GEJC	GC	GEJC	
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD 10 C16) w 2026 roku	-		6 188		Prognoza liniowa danych KRN z korektą MPZ
Rozkład pacjentów na GC/GEJC	80,3%	19,7%	4 970	1 218	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ, KRN i MPZ
Liczba pacjentów z gruczolakorakiem	95%		(A) 4 722	(A) 1 157	Dane literaturowe
Stadium zaawansowania	Stadium I: 0,8%		39	10	Dane MPZ – Więckowska 2015
	Stadium II: 16,2%		766	188	
	Stadium III: 28,3%		1 338	328	
	Stadium IV: 54,6%		2 578	632	
Liczba pacjentów z rakiem nieoperacyjnym w zależności od stadium choroby w momencie diagnozy					

Parametr	Odsetek		Roczna liczba pacjentów		Źródło
	GC	GEJC	GC	GEJC	
Progresja ze stadium operacyjnego do stadium nieoperacyjnego / przerzutowego	50,8% (a)				Dicken 2005, Bresalier 2019 [6], Tjulandin 2019 (A-B)*a
Liczba pacjentów nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem GC/GEJC					(B+C)
Kwalifikacja do I linii leczenia					
Przeprowadzenie oceny ekspresji HER2					
Liczba pacjentów z HER2-ujemnym	80,4%	71,1%			Tjulandin 2019, Janjigian 2012, van Cutsem 2015, Le 2020
Przeprowadzenie oceny ekspresji PD-L1					
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1≥5%	54,5%	61,4%			Dane literaturowe
Liczebność populacji docelowej w 2026 roku					

Tabela 34. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – II rok refundacji (2027)

Parametr	Odsetek		Roczna liczba pacjentów		Źródło
	GC	GEJC	GC	GEJC	
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD 10 C16) w 2027 roku	-		6 143		Prognoza liniowa danych KRN z korektą MPZ
Rozkład pacjentów na GC/GEJC	80,3%	19,7%	4 933	1 209	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ, KRN i MPZ
Liczba pacjentów z gruczolakorakiem	95%		(A) 4 687	(A) 1 149	Dane literaturowe
Stadium zaawansowania	Stadium I: 0,8%		39	10	Dane MPZ – Więckowska 2015
	Stadium II: 16,2%		761	186	
	Stadium III: 28,3%		1 328	326	
	Stadium IV: 54,6%		2 559	627	
Liczba pacjentów z rakiem nieoperacyjnym w zależności od stadium choroby w momencie diagnozy					
Progresja ze stadium operacyjnego do stadium nieoperacyjnego / przerzutowego	50,8% (a)				Dicken 2005 [5], Bresalier 2019 [6], Tjulandin 2019 (A-B)*a
Liczba pacjentów nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem GC/GEJC	-				(B+C)
Kwalifikacja do I linii leczenia					
Przeprowadzenie oceny ekspresji HER2					
Liczba pacjentów z HER2-ujemnym	80,4%	71,1%			Tjulandin 2019 [7], Janjigian 2012, van Cutsem 2015, Le 2020
Przeprowadzenie oceny ekspresji PD-L1					
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1≥5%	54,5%	61,4%			Dane literaturowe
Liczebność populacji docelowej w 2027 roku					

Udziały w rynku

Tabela 35. Odsetek, jaki terapia TIS + CTH przejmuję z poszczególnych terapii w scenariuszu nowym - zmiana względem scenariusza istniejącego

Schemat	2026	2027

Tabela 36. Udziały leków uwzględnione w analizie podstawowej

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2026	2027	2026	2027

Tabela 37. Liczebność populacji docelowej w latach 2026-2027 – pacjenci rozpoczynające leczenie

Liczba pacjentów	2026	2027
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		

Uwzględnione koszty

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej dla TIS uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania (w trakcie leczenia, po przerwaniu leczenia przed progresją choroby i po progresji choroby), koszt kolejnych linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną.

Do obliczeń analizy wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego niezdyskontowane wektory kosztowe określające średnie koszty leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania TIS+CTH, NIV+CTH, PBR+CTH oraz CTH przypadających na pacjenta z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentów z terapii, progresję, czas do kolejnych linii leczenia oraz zgony

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 ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

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 wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]	15,71	45,74		

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Tevimbra w ramach programu lekowego B.58 we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS w I roku refundacji i w II roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 15,71 mln PLN w I roku refundacji i ok. 45,74 mln w II roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne: wariant Z: zapadalność; wariant GG: udział rozpoznań z kodem C16.0 w ogólnej zachorowalności na nowotwory objęte kodem C16; wariant Gr: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem; wariant NOP: odsetek pacjentów z nieoperacyjną postacią GC/GEJC; wariant Pr: odsetek pacjentów z progresją ze stadium operacyjnego do stadium nieoperacyjnego / przerzutowego; wariant 1L: odsetek pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia; wariant HER2_Test: odsetek pacjentów z oceną ekspresji HER2; wariant HER2: odsetek pacjentów z HER2-ujemnym GC/GEJC; wariant PDL1_Test: odsetek pacjentów z oceną ekspresji PD-L1; wariant PDL1: odsetek pacjentów z PD-L1 $\geq 5\%$,
- parametry dotyczące udziałów leków: wariant TIS: udziały tislelizumabu w scenariuszu nowym; wariant PoCh: rozkład schematów CTH,
- pozostałe parametry: wariant AE: dane o efektywności z analizy ekonomicznej; wariant BCh: średnia masa i wzrost populacji; wariant TTDmax_CTH: maksymalny czas trwania leczenia chemioterapią standardową; wariant DP: dawkowanie PBR; wariant RDI: względna intensywność dawki.

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie maksymalnym z RSS wykazały [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy, zatem [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i o [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji (sumarycznie dla obu lat refundacji [REDAKTOWANE]).

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie minimalnym z RSS wykazały w I roku analizy [REDAKTOWANE], zatem [REDAKTOWANE] względem wariantu podstawowego, natomiast w II roku analizy [REDAKTOWANE] zatem [REDAKTOWANE] (sumarycznie dla obu lat refundacji spadek wydatków o [REDAKTOWANE]).

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?	TAK	Założenia liczebności populacji (oparte o dane epidemiologiczne i [REDAKTOWANE]) wydają się być wiarygodne. W opiniach ekspertów, które otrzymała Agencja, liczebność populacji [REDAKTOWANE], niemniej jednak biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące programu B.58 szacunki ekspertów Agencji mogą być zawyżone (patrz rozdz. 6.3.1, pkt 2).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Według wnioskodawcy: <i>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata (rozdz. 2.4 BIA)</i>
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?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków określono w oparciu [REDAKTOWANE]. Jak wskazał wnioskodawca jest to obarczone ryzykiem błędu, jednak: <i>Nie odnaleziono danych literaturowych oraz sprawozdawczych NFZ pozwalających na określenie omawianych wartości (BIA rozdz. 6).</i> Opinie otrzymane przez Agencję są rozbieżne (patrz rozdz. 6.3.1 pkt 3), zatem trudno na ich podstawie wnioskować o wiarygodności oszacowań wnioskodawcy, co do przejmowania udziałów w rynku przez ocenianą interwencję.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Wnioskowany lek nie jest refundowany, natomiast biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące komparatorów, wydaje się, że oszacowania wnioskodawcy są wiarygodne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów populacyjnych, dotyczących udziałów leków oraz innych parametrów (szczegóły rozdz.6.2.2)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wg wnioskodawcy (rozdz. 6 BIA):

1. Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
2. Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), jak również [REDAKTOWANO]. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni oszacowali liczebność populacji docelowej na [REDAKTOWANO] niż przyjęto w drugim roku refundacji w analizach wnioskodawcy tj. od 500 osób (Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż) do 600-700 osób (Dr n. med. Wiesław Bał). Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące pacjentów leczonych w programie B.58, szacunki ekspertów wydają się być zawyżone.

Zgodnie ze statystykami NFZ¹⁰ w 2024 liczba pacjentów przyjmujących leki w ramach programu lekowego B.58 wyniosła 1 601 pacjentów, z czego niwolumab otrzymało 965 pacjentów, a pembrolizumab 165 pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę, że dane te dotyczą stosowania leków w całym programie, a nie tylko w ocenianym wskazaniu. Wnioskodawca założył w I roku scenariusza aktualnego, że w ocenianym wskazaniu terapię NIV+CTH [REDAKTOWANO] a terapię PBR+CTH przyjmuje [REDAKTOWANO] należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczą wnioskowanego wskazania, a nie całej populacji leczonej w ramach B.58. Zatem populacja przyjmująca komparatory może być nieco przeszacowana przez wnioskodawcę. Biorąc jednak pod uwagę że posłużyła ona do oszacowania liczby pacjentów, którzy będą przyjmowali tislelizumab, przejmując część udziałów tych terapii (patrz rozdz. 6.1.2), to nawet przy niepewności oszacowania przejęcia rynku przez tislelizumab, które może być niedoszacowane biorąc pod uwagę stanowisko jednego z ekspertów Agencji (patrz pkt 3), końcowa wartość dla populacji pacjentów przyjmujących tislelizumab wydaje się być wiarygodna.

Komentarz analityków Agencji:

Oszacowania udziałów w rynku [REDAKTOWANO] jest obarczone dużym ryzykiem błędu, niemniej jednak musi zostać zaakceptowane przy braku innych danych. Oszacowania ekspertów ankietowanych przez Agencję dotyczące udziałów w rynku różnią się od oszacowań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, jeśli chodzi o przejmowanie udziałów głównych komparatorów, ale są rozbieżne, więc trudno w oparciu o nie wnioskować o wiarygodności oszacowań wnioskodawcy.

Zdaniem Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż terapia TIS+CTH przejmie połowę udziałów NIV+CTH i w przypadku decyzji o refundacji będzie stosowana u ok. 15% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Z kolei według Dr n. med. Wiesława Bała terapia TIS+CTH przejmie ok. 40% udziałów PBR+CTH w przypadku decyzji o refundacji będzie stosowana u ok. 30% pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

¹⁰ <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

Eksperci są zgodni, że TIS+CTH nie przejmie udziałów samej CTH (jak wskazał Dr Bał chorzy ci kwalifikują się tylko do chemioterapii paliatywnej).

O ile zatem szacunki jednego z ekspertów dotyczące sumarycznego przejęcia rynku przez TIS+CTH (ok. 15%) [REDACTED], to drugi ekspert całkowite przejęcie rynku [REDACTED] (30%). Jeśli chodzi o oszacowania dotyczące przejmowania udziałów od poszczególnych komparatorów, to jak wskazano wyżej są one rozbieżne między ekspertami.

4. W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (52 cykli tygodniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowe ograniczenia wg analityków:

1. Aktualność danych kosztowych

Analizy wnioskodawcy są aktualne na dzień złożenia wniosku, jednak należy zwrócić uwagę, że od tego czasu nastąpiła aktualizacja zarówno Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jak i Komunikatów DGL, jak i innych danych NFZ, takich jak raporty o realizacji programów lekowych czy dane refundacyjne, stanowiących źródło kosztowe w analizach (wnioskodawca nie dokonał aktualizacji w ramach uzupełnienia analiz). Niemniej jednak zmiany cen części leków stosowanych w chemioterapii nie wpływają znacząco na wyniki analizy, w której koszty generowane są głównie przez pembrolizumab i niwolumab. [REDACTED]

2. Kategoria refundacyjna, poziom odpłatności, grupa limitowa, zaproponowany RSS

Poziom odpłatności wnioskowanego leku (lek dostępny w ramach programu lekowego, bezpłatnie) jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra zakładają finansowanie go w ramach nowo wydzielonej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Zaproponowano RSS polegający na [REDACTED]

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując cenę komparatora, tj. niwolumabu, [REDACTED] (patrz rozdz. 5.3.2).

Tabela 41. Obliczenia własne Agencji – inkrementalne koszty sumaryczne

	Inkrementalne koszty sumaryczne [mln PLN]			
	Analiza podstawowa wnioskodawcy		Obliczenia własne Agencji	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS	15,71	45,74	[REDACTED]	[REDACTED]

Według obliczeń własnych Agencji w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Tevimbra w ramach programu lekowego B.58 we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS ok. [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazała, że w części programu Badania przy kwalifikacji: *Przy potwierdzeniu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej >5% niepotrzebny jest dopisek „za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE.”*

Zdaniem ekspert finansowanie tislelizumabu we wnioskowanym wskazaniu: dawałaby *możliwość dodatkowego wyboru.*

Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego. Ekspert wyraził opinię, że:

Przy

a. takich samych warunkach kwalifikacji w porównaniu do leczenia FOLFOX/CAPOX + pembro

b. prawie takich samych zasadach oceny ekspresji PDL1 w porównaniu do leczenia FOLFOX/CAPOX + pembro

c. zbliżonych wynikach dwuletnich przeżyć całkowitych (ok. 30-38% - dane przybliżone, brak badania porównawczego) w badaniach Keynote 859 oraz Rationale-305

W mojej ocenie znaczenie kliniczne refundacji tislelizumabu jest niewielkie. Niemniej daje możliwość dywersyfikacji terapii dla Lekarza i Pacjenta.

Uwagi analityków Agencji

W badaniu RATIONALE-305 do oceny ekspresji PD-L1 zastosowano metodę TAP (ang. tumor area positivity), polegającą na wzrokowym oszacowaniu procentowej powierzchni zajętej przez komórki PD-L1-pozytywne w skrawku guza. TAP stanowi stosunkowo nową metodę pomiaru ekspresji PD-L1, która zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy: (...) jako nowa metoda oceny ekspresji PD-L1 cechuje się ograniczoną dostępnością na terenie Europy, uzasadnione jest zastosowanie innych dostępnych zwalidowanych metod, w tym metody CPS, do oznaczania ekspresji PD-L1 w raku płaskonabłonkowym przełyku co zostało również dozwolone w ramach ChPL Tevimbra.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego B.58.:

1. potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 dotyczy leczenia niwolumabem
2. potwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 5\%$ za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia tislelizumabem

Należy zwrócić uwagę, że testy TAP nie są szeroko stosowane w praktyce klinicznej w Polsce, w związku z tym najprawdopodobniej znaczna część pacjentów będzie kwalifikowana do programu lekowego wg testów CPS. Jednak wg danych z prezentacji Moehler 2024 wyniki wg testu TAP i testu CPS wykazały znaczną zgodność w GC/GEJC wśród pacjentów włączonych do badania RATIONALE-305, a wg autorów publikacji zarówno testy TAP, jak i testy CPS należy uznać za właściwe do pomiaru ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem żołądka/połączenia przełykowo-żołądkowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tevimbra (tislelizumab) we wskazaniu leczenie 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) $\geq 5\%$, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2025 przy zastosowaniu słowa kluczowego *tislelizumab*, *Tevimbra*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (PBAC 2024).

W pozytywnej rekomendacji wydanej przez PBAC w 2024 roku wskazano, iż stosowanie tislelizumabu w ocenianej populacji pacjentów może być uznane za kosztowo efektywne, o ile jego cena zostanie zredukowana do poziomu porównywalnego z ceną niwolumabu. W momencie podejmowania decyzji refundacyjnej pembrolizumab nie posiadał rejestracji australijskiej TGA (ang. Therapeutic Goods Administration) w analizowanym wskazaniu, co uniemożliwiało jego uwzględnienie jako bezpośredniego komparatora w analizie ekonomicznej.

Ponadto na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA odnaleziono dokument z 2025 roku, w którym wskazano, że nie ma wystarczających podstaw do stwierdzenia jakiegokolwiek dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania tislelizumabu w ocenianej populacji w porównaniu do niwolumabu oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, gdyż wyniki badania RATIONALE-305 nie pozwalają na porównanie z ww. komparatorami, ponieważ w badaniu zastosowano chemioterapię, która nie odpowiadała niemieckim standardom leczenia ustalonym na rok 2025.

Natomiast na stronie internetowej brytyjskiej agencji NICE odnaleziono informację o wstrzymaniu prac nad wydaniem rekomendacji, ze względu na brak dostarczenia danych przez wnioskodawcę.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE, 2025	Tislelizumab w połączeniu z chemioterapią w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub przejścia żołądkowo-przełykowego, nieleczzonego wcześniej.	Rekomendacja: zawieszono <u>Uzasadnienie:</u> Firma poinformowała NICE, że nie dostarczy danych do tej oceny. W związku z tym proces oceny zostaje wstrzymany, dopóki nie zostaną podjęte decyzje co do dalszych kroków.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
PBAC, 2024	Zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka i połączenia żołądkowo-przłykowego	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> PBAC zarekomendował tislelizumab do leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka i przełyku. Wniosek refundacyjny początkowo dotyczył stosowania tislelizumabu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. PBAC wskazał jednak, że bardziej uzasadnione klinicznie i korzystne byłoby rozszerzenie refundacji na szerszą populację pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka i przełyku, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i HER2 Rekomendacja opierała się na analizie minimalizacji kosztów. Tislelizumab w badaniu RATIONALE-306* nie wykazuje znaczącej przewagi nad nivolumabem pod względem skuteczności ani bezpieczeństwa i nie odpowiada na pilną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną, ponieważ dostępna jest alternatywna terapia. Dlatego nie spełnia kryteriów Ścieżki Cenowej A zgodnie z regulacjami z 2022 r. Stosowanie tislelizumabu w ocenianej populacji będzie kosztowo efektywne, jeśli cena zostanie obniżona do ceny nivolumabu. PBAC uznał, że dawki równoważnie skuteczne to: tislelizumab 200 mg co 3 tygodnie i nivolumab 360 mg co 3 tygodnie. PBAC uznał również, że właściwe jest włączenie tislelizumabu do obecnie obowiązującego mechanizmu podziału ryzyka dla nowotworów żołądka i przełyku, bez zwiększania limitów wydatków.
GB-A, 2025	Tevimbra, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie, jest wskazana w I linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ), u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z wynikiem TAP (tumor area positivity) $\geq 5\%$.	Rekomendacja: nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu do nivolumabu oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią <u>Uzasadnienie:</u> G-BA nie potwierdził istnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej dla tislelizumabu stosowanego w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub przełyku. Wskazano, że w porównaniu do dostępnych standardów – nivolumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie – tislelizumab nie wykazał przewagi klinicznej. Jako odpowiednią terapię porównawczą G-BA wyznaczył chemioimmunoterapię z wykorzystaniem nivolumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i związek platyny. Przedłożone dane z badania III fazy RATIONALE-305 nie umożliwiły jednak rzetelnego porównania z ww. komparatorami, ponieważ w badaniu zastosowano chemioterapię, która nie odpowiadała niemieckim standardom leczenia ustalonym na rok 2025. W konsekwencji, G-BA uznał, że nie ma wystarczających podstaw do stwierdzenia jakiegokolwiek dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania tislelizumabu w ocenianej populacji..

*W rekomendacji PBAC 2024 nie odnoszono się do wyników badania RATIONALE-305.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. 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	zgodnie z Chpl		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	zgodnie z Chpl		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	zgodnie z Chpl		
Norwegia	Tak	Tak	zgodnie z Chpl		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 31.03.2025) produkt leczniczy Tevimbra jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Wskazania, w jakich lek Tevimbra jest refundowany są zgodne z ChPL bez ograniczeń. Wnioskodawca nie podał poziomu finansowania w krajach, w których lek jest refundowany.

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków marzec 202 (aktualizacja wrzesień 2025)
Analiza Kliniczna	Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków marzec 2025 (aktualizacja wrzesień 2025)
Analiza problemu decyzyjnego	Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków marzec 2025 (aktualizacja wrzesień 2025)
Analiza wpływu na budżet	Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków marzec 2025 (aktualizacja wrzesień 2025)
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 14 sierpnia 2025 r. znak sprawy: DRe.423.1.1.2025.3.KG – lek Tevimbra. BeiGene Poland Sp. z o.o. Warszawa, 2 września 2025
Uzupełnienie analiz	Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Uzupełnienie analiz. HTA Consulting, Kraków wrzesień 2025.

Badania pierwotne i wtórne

Cai 2024	Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J. (2024) Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 193:104216
Hua 2025	Yunqi Hua et all. Programmed cell death 1 inhibitor combined with chemotherapy compared to chemotherapy alone as first-line treatment in advanced gastric cancer patients: A real-world study. 2025. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114487
Janjigian 2021	Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> 398(10294):27–40.
Kang 2022	Kang Y-K, Chen L-T, Ryu M-H, Oh D-Y, Oh SC, Chung HC, Lee K-W, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung I-J, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, i in. (2022) Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 23(2):234–247
Moehler 2025	Moehler M, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Lee K-W, Rha SY, Hirano H, Spigel D, Yamaguchi K, Wyrwicz L, Disel U, Pazo-Cid RA, Fornaro L, Xu Y, i in. (2025) First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer with Programmed Death-Ligand 1 Expression ≥ 1%: A Retrospective Analysis of RATIONALE-305 [published online: doi:10.1007/s12325-025-03133-7]. <i>Advances in Therapy</i> .
Qiu 2024	Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, Zimina AV, Bai Y, Shi J, Lee K-W, Wang J, Poddubskaya E, Pan H, Rha SY, Zhang R, i in. (2024) Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. <i>BMJ</i> e078876.
Rha 2023	Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu K-K, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, i in. (2023) Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 24(11):1181–1195

Shitara 2020	Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K-W, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, i in. (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 6(10):1571.
Zhang 2024	Zhang Z, Xie T, Wang Y, Shen L, Zhang X, Peng Z. (2024) Immune checkpoint inhibitors or anti-claudin 18.2 antibodies? A network meta-analysis for the optimized first-line therapy of HER2-negative gastric cancer. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 16:17588359241231252
Zhang 2025	Zhang Y, Peng W, Yang W, Zhang W and Fan Y (2025) Efficacy and safety of programmed cell death protein-1 inhibitor for first-line therapy of advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a network meta-analysis. <i>Front. Immunol.</i> 16:1500954. doi: 10.3389/fimmu.2025.1500954
Zhu 2024	Zhu Y, Qu J, Yang T, Hao R, Zhang P, Wang P. (2024) The Evaluation for Expandable Applications of Tislelizumab in First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2024(1):5599162.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

DGHO 2024	Sylvie Lorenzen, Salah-Eddin Al-Batran, Markus Borner, Ines Gockel, Thorsten Oliver Götze, Lars Grenacher, Holger Hass, Dieter Köberle, Markus Möhler, Rainer Porschen, Ron Pritzkeleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Martin Stuschke, Peter Thuss-Patience. Onkopedia guidelines - Esophageal Cancer (2024). https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/esophageal-cancer/@@guideline/html/index.html (6.3.2025).
DGHO 2025	Onkopedia guidelines - Gastric Cancer. Dostęp: https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/gastric-cancer/@@guideline/html/index.html#ID0E51BG
ESMO 2022	Lordick, F et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee: September 2016, last update July 2022. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer
ESMO 2024	Lordick, F., Candia Montero, L, Castelo-Branco, L., Pentheroudakis, G., Sessa, C., Smyth, E.C. (2024) ESMO Gastric Cancer Living Guideline v1.4. https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline . https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer
G-BA 2025	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 (new therapeutic indication: gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, PD-L1 expression TAP score ≥ 5, HER2-, first-line, combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy) https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11578/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1149_TrG_EN.pdf (dostęp 21.08.2025)
NCCN 2.2025 GC	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer (2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
NCCN 3.2025 GEJC	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Cancer (2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
NCCN 3.2025 GEJC Poland	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Cancer (2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_poland.pdf
NICE 2025	Tislelizumab with chemotherapy for untreated unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer [ID6157] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11092
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 21.08.2025)
PGBRŻ 2022	P. Richter. Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022. https://www.onkonet.pl/pdfs/Polski%20Konsensus%20Leczenia%20Raka%20Z%CC%87o%C5%82a%CC%A8dka%20-%202022.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Tevimbra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra (data aktualizacji 16.09.2025)
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med</i> 2021; 131(5):484–486
Hernández Alava 2022	Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023 Feb;41(2):199-207. doi: 10.1007/s40273-022-01218-7. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36449173; PMCID: PMC9883358.
PBAC 2022	NIVOLUMAB, Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd. Dostęp: https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/nivolumab-psd-november-2021.pdf