



Rekomendacja nr 143/2025

z dnia 9 października 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Tevimbra (tislelizumab)
w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku,
połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C-15-C16)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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), pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztów leczenia komparatorem (uwzględnienie ceny efektywnej niwolumabu).

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie tislelizumabu w I linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$.

Obecnie, w analizowanej populacji, dostępne i refundowane, w ramach programu B.58, jest leczenie z wykorzystaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX (NIV + CTH) oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirydynie (PBR + CTH).

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii z przyjętymi w analizie komparatorami (za wyjątkiem porównania z samą chemioterapią CTH). Wnioskowanie opiera się zatem głównie na wynikach analiz pośrednich, [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy, koszt stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (TIS + CTH) jest niższy w porównaniu do kosztów aktualnie dostępnych terapii (NIV/PBR + CTH), natomiast szacowany dodatkowy wpływ na budżet płatnika wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak podkreślić, że dane wejściowe wykorzystane do obliczeń w analizach nie uwzględniają aktualnego RSS komparatora, [REDACTED]

Ponadto, odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną wydaną przez PBAC w 2024 roku, w której wskazano, że stosowanie tislelizumabu w ocenianej populacji może być kosztowo efektywne, o ile jego cena zostanie zrównana z ceną niwolumabu.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie tislelizumabu we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiołka, GTIN: 08720598340280 w cenie zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Rak żołądka (ICD-10: C16) i połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) są nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego. Najczęściej występującym (ok. 90% rozpoznań) typem histologicznym jest gruczolakorak (rak gruczolowy żołądka).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2015-2022 liczba zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosiła ok. 5–6 tys. przypadków rocznie, przy czym około 3-4 tys. u mężczyzn i 2 tys. u kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- 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 fluoropirydynie (PBR + CTH).

Wybór komparatora uznano za właściwy. Dwulekową chemioterapię (CTH) uznaje się za komparator dodatkowy w analizach.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1.

Wskazanie wnioskowane jest jednym ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku - 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) $\geq 5\%$.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tislelizumab (TIS) stosowany z chemioterapią (CTH) opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny, względem wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu (w I linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka (GC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJC), z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$).

Analiza kliniczna uwzględnia jedno badanie z randomizacją (RCT) III fazy: RATIONALE-305, w którym oceniano skuteczność stosowania tislelizumabu 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.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego - [REDAKTOWANE]

Do analizy klinicznej włączono ponadto 4 opracowania wtórne (niska i krytycznie niska jakość wg AMSTAR II) i jedno badanie obserwacyjne.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie

W podgrupie z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 5\%$, wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść TIS + CTH względem CTH w zakresie przeżycia całkowitego (OS): HR=0,72 (95%CI: 0,59; 0,88). Mediana OS wyniosła 16,4 mies. u pacjentów leczonych TIS + CTH oraz 12,8 mies. u chorych otrzymujących CTH (data odcięcia danych: 28.02.2023).

Znamienne różnice pomiędzy grupami TIS + CTH i CTH wykazano również w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): HR= 0,68 (95% CI: 0,56; 0,83). Mediana PFS była nieznacznie dłuższa w grupie TIS+CTH w porównaniu z grupą CTH (7,2 vs 5,9 miesiąca).

Porównanie pośrednie



Badanie Hua 2025

W grupie leczonej skojarzeniem inhibitor PD-1 + CTH względem samej CTH odnotowano IS dłuższe przeżycie bez progresji choroby ($p=0,018$). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 19,7 miesiąca (95% CI: 12,2–27,2) i 16,5 miesiąca (95% CI: 7,3–25,7).

Opracowania wtórne

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy były spójne i wskazywały na korzyść terapii skojarzonej z inhibitorów PD-1 i chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie głównych punktów końcowych (OS, PFS i ORR).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy TIS + CTH w porównaniu do CTH w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events; TEAE) ogółem i TEAE ≥ 3 . stopnia. Natomiast IS wyższe ryzyko wystąpienia w grupie TIS + CTH względem CTH odnotowano w przypadku: ciężkich TEAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia.

Porównanie pośrednie



Badanie Hua 2025

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.

Ograniczenia

Brak danych w postaci badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem (dostępne tylko jedno badanie porównawcze z CTH).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Przedstawiono propozycje mechanizmu dzielenia ryzyka.



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) i analizę minimalizacji kosztów (CMA). Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

CUA

- TIS + CTH vs CTH

Oszacowany ICUR dla porównania TIS+PMX+P vs P-CTH wyniósł [REDACTED] i znajduje się powyżej progu opłacalności (bez RSS: 537 762 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto wynosi [REDACTED] za opakowanie leku Tevimbra.

CMA

- TIS + CTH vs NIV + CTH i PBR + CTH

Roczny koszt leczenia TIS + CTH oszacowano na [REDACTED]

Według oszacowań wnioskodawcy koszt stosowania ocenianej technologii TIS+CTH jest niższy [REDACTED]

Ograniczenia

Dane wejściowe do oszacowań nie uwzględniają aktualnych kosztów NIV z RSS, [REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cena netto ocenianej technologii wynosi [REDACTED]

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego [REDACTED] w II roku refundacji.

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 15,71 mln zł w I roku i 45,74 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Dane wejściowe do oszacowań nie uwzględniają aktualnych kosztów NIV z RSS, [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zasadne jest pogłębienie RSS celem obniżenia kosztów leczenia TIS.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolaka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. 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 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 gruczolakorakiem żołądka, jeśli udokumentowana lub podejrzewana jest choroba zaawansowana/przerzutowa.

Rekomendacje refundacyjne

Zgodnie z rekomendacją, wydaną przez PBAC w 2024 roku, stosowanie tislelizumabu w ocenianej populacji pacjentów może być uznane za kosztowo efektywne, o ile jego cena zostanie zredukowana do poziomu porównywalnego z ceną niwolumabu.

Ponadto uwzględniono dokument agencji G-BA z 2025 roku, w którym stwierdzono brak dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania tislelizumabu w ocenianej populacji w porównaniu do niwolumabu oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (wyniki badania RATIONALE-305 nie pozwalają na porównanie z ww. komparatorami stanowiącymi standard leczenia).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tevimbra (tislelizumab) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.06.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.742.2025.19.DWI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2025 z dnia 6 października 2025 roku w sprawie oceny 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)”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr DRe.423.1.1.2025 Wniosek o objęcie 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).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2025 z dnia 6 października 2025 roku w sprawie oceny 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)”.