



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 137/2025 z dnia 6 października 2025 roku
w sprawie oceny leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu
lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
(gruczolakorak żołądka, I linia leczenia)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280, w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, 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), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny do najniższej ceny komparatora (niwolumab).

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Refundacja produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab), 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).

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.

Cząsteczka tislelizumabu została zarejestrowana w Europie w 2023 r.

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.

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 fluoropirymidynie (PBR + CTH).

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

Dowody naukowe

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

- 1 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, 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.

- 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.*

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.

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.

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.

Również analiza w podgrupach z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 5\%$ oraz $\geq 10\%$ 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 ($p = 0,547$).

[REDACTED]

Wytyczne kliniczne

(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.

Problem ekonomiczny

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) polega na [REDACTED]

[REDACTED]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

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

Przeprowadzono obliczenia własne przyjmując cenę komparatora, tj. niwolumabu, która uwzględnia [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. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki obliczeń własnych wskazują, że z perspektywy NFZ koszt stosowania preparatu Tevimbra jest [REDACTED] 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 [REDACTED]

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 wariancie z RSS [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji, natomiast w wariancie 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

[REDACTED] 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 wariancie z RSS [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji, natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] 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 [REDACTED] wydają się być wiarygodne. W opiniach ekspertów, które otrzymała Agencja, liczebność populacji [REDACTED], niemniej jednak biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące programu B.58 szacunki ekspertów Agencji mogą być zawyżone.

Rekomendacje refundacyjne

Jedna rekomendacja pozytywna (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.

Niemiecka agencja G-BA w 2025 roku wskazała, 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.

NICE - informacja o wstrzymaniu prac nad wydaniem rekomendacji, ze względu na brak dostarczenia danych przez wnioskodawcę.

Główne argumenty decyzji

- *Równoważność wyników klinicznych.*
- *Dostępność tańszego komparatora o podobnej skuteczności.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DRe.423.1.1.2025 „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 gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia)”, 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) 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).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę 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 tajemnice 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.).