

Warszawa, dnia 25 sierpnia 2025 roku

BeiGene Poland Sp. z o.o.
ul. Czackiego 15/17
00-043 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 17 lipca 2025 r. znak OT.423.1.41.2025.7.JSi

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 17 lipca 2025 roku znak: OT.423.1.41.2025.7.JSi, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:

- **Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 08720598340280 w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną**

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

I Całość analiz

1. Dotyczy aktualności przedstawionych analiz

Wniosek o refundację złożono 31 marca 2025 r., zatem w momencie obowiązywania Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. na dzień 1 stycznia 2025r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 marca 2025 r. zaczęło obowiązywać 1 kwietnia 2025 r., a więc po dacie złożenia wniosku o refundację.

W związku z powyższym należy uznać, że informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku i w konsekwencji analizy spełniają minimalne wymagania w omawianym zakresie.

2. Dotyczy uwzględnienia schematu złożonego z durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem gemcytabiną i pochodną platyny jako komparatora dla ocenianej interwencji

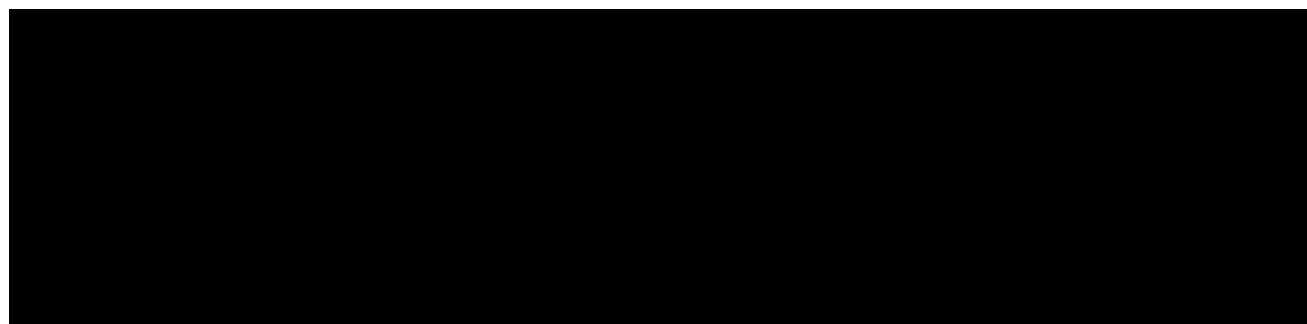
Jak zaznaczono w pkt 1. niniejszego pisma, wniosek refundacyjny złożono przed 1 kwietnia 2025 r., gdy nie obowiązywało jeszcze Obwieszczenie Ministra Zdrowia opublikowane 19 marca. Wobec tego informacje zawarte w analizach HTA, w tym skład komparatorów, są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Durwalumab stosowany z tremelimumabem i chemioterapią nie stanowi zatem komparatora w raporcie HTA dla wnioskowanej interwencji.

Wymieniony w piśmie nr OT.423.1.41.2025.7.JSi schemat złożony z durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym jest dostępny jedynie w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 wynoszącą <50%, podczas gdy wnioskowana interwencja obejmuje wszystkich chorych z płaskonabłonkowym NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Także w badaniu klinicznym dla wnioskowanej interwencji (RATIONALE-307) uwzględniono pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Niemniej stratyfikacja ze względu na ekspresję PD-L1 (<1% vs 1%-49% vs ≥50%) umożliwiła przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) choroby z komparatorami tj. PBR + PAC + KAR i NIV + IPI +P-CTH w populacji chorych z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 <50% w ramach dwóch oddzielnych podgrup: PD-L1 1–49% i PD-L1 <1% (AKL Rozdz. 5.2, str. 56–57).

Jednak możliwość potencjalnego porównania pośredniego wnioskowanej interwencji z durwalumabem i tremelimumabem skojarzonym z gemcytabiną i pochodną platyny (DURW + TREM + GEM + P) w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 50% jest znacznie ograniczona ze względu na braki w raportowaniu danych w badaniu dla schematu z durwalumabem.

W badaniu POSEIDON¹ nie odnaleziono wyników dla OS i PFS uwzględniających wyłącznie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP i charakteryzujących się ekspresją PD-L1 na poziomie 1–49%. Jedyne dostępne dane z badania POSEIDON dla terapii DURW + TREM + GEM + P obejmujące pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z ekspresją poniżej 50% uwzględniają wyniki OS dla populacji z ekspresją PD-L1 wynoszącą <1%. Brak jest jednak wyników dla drugiego punktu końcowego dotyczącego skuteczności – PFS (Tabela 1).



Podsumowując, schemat DURW + TREM + GEM + P nie stanowi komparatora w omawianym raporcie HTA, gdyż jego refundacja rozpoczęła się po dacie złożenia wniosku o refundację dla TIS+PAC+KAR. Ponadto potencjalne porównanie pośrednie tych obu terapii jest znacznie utrudnione i ograniczone ze względu na brak danych raportowanych w badaniu POSEIDON.

3. Dotyczy populacji pacjentów z nieokreślonym (NOS, ang. *not otherwise specified*) podtypem raka płuca

Kryterium kwalifikacji uwzględniające wyłącznie pacjentów z rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym zostało uzgodnione na etapie konsultacji programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, które były prowadzone po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Usunięcie z kryteriów włączenia populacji pacjentów z nieokreślonym (NOS, ang. *not otherwise specified*) podtypem raka płuca nie ma wpływu na wnioski z analizy klinicznej, gdyż odnoszą się one do pacjentów z NDRP o typie płaskonabłonkowym.

Dokonano stosownych zmian ujednolicających definicję populacji docelowej z definicją populacji w zatwierdzonym programem lekowym. Zmiany objęły APD (Rozdz. 1.1, str. 7 oraz Rozdz. 7.1, str. 43), , AKL (str. 7, Rozdz. 1.1, str. 11, Rozdz. 1.2, Tabela 1, str. 12, Rozdz. 2.2, Tabela 2 i Tabela 3., str. 14–15), AE (str. 7, Rozdz. 1.1, str. 11, rozdz. 2.3, str. 18, Rozdz. 7.2, str. 92, Rozdz. 10, str. 97, Rozdz. A.3, str. 139) i BIA (str. 7, Rozdz. 1.1, str. 9, rozdz. 2.1, str. 17, Rozdz. 2.5, str. 18-19, rozdz. 2.5.9., str. 34, Rozdz. 7, str. 55).

Nie dokonano zmian w oszacowaniach liczebności populacji docelowej przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet. Zamieszczone w BIA oszacowania uwzględniają pacjentów z NOS, co zawyża liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii tislelizumabem i jest podejściem konserwatywnym. Roczna liczebność populacji docelowej po wykluczeniu

¹ Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją pd-l1 <50%. Analiza kliniczna
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/108/AW/AKL%20Imfinzi%20Imjudo%20w%20NDRP%2026.04.2024%20zaczernione%2020.08.2024.pdf

pacjentów z NOS wynosi [] w roku 2026 i 2027 (liczba pacjentów z NOS uwzględniona w oszacowaniach populacji BIA wynosi [], rozdz. 2.5.9, str. 34). Przyjęte podejście w niewielkim stopniu zawyża oszacowane wydatki na tislelizumab i w konsekwencji wydatki inkrementalne.

II Analiza kliniczna

4. Dotyczy pacjentów rasy azjatyckiej

Kwestia rasy pacjentów została uprzednio zidentyfikowana w trakcie prac nad AKL i omówiona w rozdziale z ograniczeniami (AKL, Rozdz. 10, str. 80).

Należy zaznaczyć, że wbrew informacjom zawartym w piśmie OT.423.1.41.2025.7.JSi sama strategia wyszukiwania dla interwencji była szeroka i nie zawężano jej do określonej metodyki badań. W strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe dla interwencji i populacji (AKL, Aneks A.1., str. 97–100), bez zawężeń w postaci słów kluczowych dla metodyki badań.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Do analizy skuteczności klinicznej należy włączać przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji”. Wobec powyższego kryteria kwalifikacji obejmowały badania randomizowane, których metodyka pozwala ocenić efektywność eksperymentalną tislelizumabu i jego komparatorów, a także przeglądy systematyczne oraz badania obserwacyjne, które obrazują realną praktykę kliniczną stosowania interwencji.

Ponowna weryfikacja abstraktów zidentyfikowanych w ramach przeszukania dla interwencji umożliwiła odnalezienie 1 badania nierandomizowanego bez grupy kontrolnej I fazy (Barlow 2019³⁴), dostępnego wyłącznie w formie materiału konferencyjnego, które zostało już uprzednio przytoczone w ograniczeniach AKL (Rozdz. 10, str. 80). W ramach badania Barlow 2019 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu w populacji chorych na raka płuca, w tym 23 pacjentów rasy kaukaskiej (47%), 21 pacjentów pochodzenia azjatyckiego (43%) i 5 pacjentów innej rasy (10%). Pacjenci w badaniu Barlow 2019 leczeni byli w 1. i kolejnych liniach leczenia NDRP, ponad 59% charakteryzowało się nowotworem o typie niepłaskonabłonkowym, a 29% o typie płaskonabłonkowym. U pozostałych 12% występował inny typ histologiczny NDRP. W badaniu wykazano zbliżoną skuteczność tislelizumabu zarówno u pacjentów pochodzenia azjatyckiego jak i nieazjatyckiego. Mediana OS wynosiła 11,5 mies. zarówno wśród chorych pochodzenia azjatyckiego i nieazjatyckiego, a odsetek pacjentów pozostających przy życiu w 12. miesiącu badania był podobny i wynosił odpowiednio 49% i 45%.

Ponadto populacja badania RATIONALE-307 została zaakceptowana w procesie rejestracji przez EMA i badanie to stanowiło podstawę do rejestracji tislelizumabu w Unii Europejskiej. Co więcej, w raporcie EMA EPAR⁵ znajduje się informacja (str. 223–224), że **wyniki uzyskane w badaniu RATIONALE-307 można przełożyć także na populację europejską**.

Poza omówionym wyżej badaniem I fazy dostępne jest też badanie randomizowane RATIONALE-303, do którego włączono pacjentów z uprzednio leczonym NDRP pochodzących z USA, Europy oraz Azji. Analiza warstwowa badania RATIONALE-303⁶ wykazała, że efekty terapeutyczne tislelizumabu uzyskiwane przez pacjentów w zakresie przeżycia całkowitego były niezależne od rasy pacjentów (wartość p dla interakcji była większa niż 0,05; Tabela 1., Wykres 1.).

³ P2.04-33 Single-Agent Tislelizumab, an Anti-PD-1 Antibody: Results from a Phase 1 Expansion Cohort in NSCLC Patients Barlow, P. et al. Journal of Thoracic Oncology, Volume 14, Issue 10, S721.

⁴ Barlow P, Jameson M, Lin C, Li J, Pirkzall A, Liang L, Lee JS. (2019) Single-agent tislelizumab, an anti-PD-1 antibody: results from a phase 1 expansion cohort in non-small cell lung cancer patients. Poster 367 presented at World Congress on Lung Cancer 2019. Dostęp: <https://www.beigeneimedical.com/CongressDocuments/Barlow%20BGB-A317%20001%20WCLC%20Poster%202019.pdf>

⁵ EMA. (2024) Assessment report. Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf

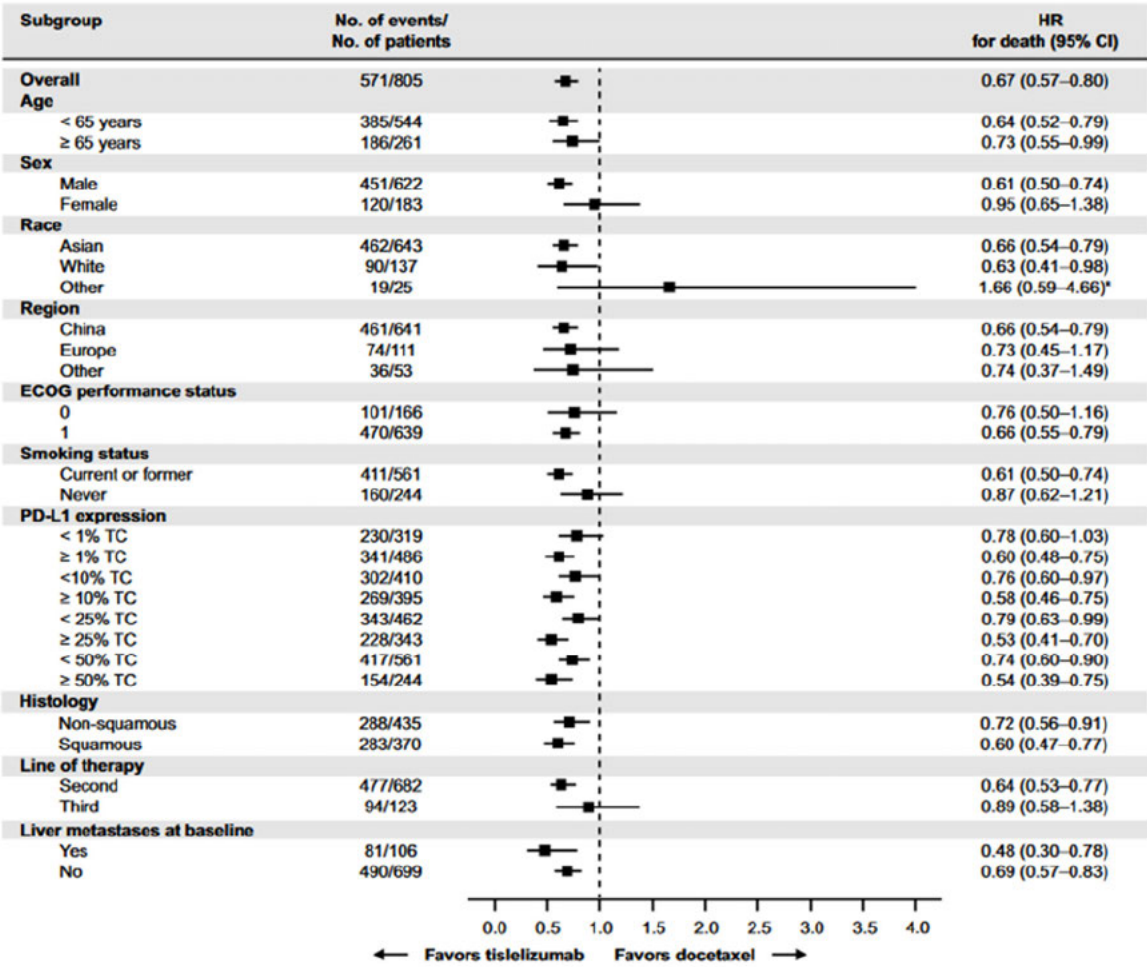
⁶ Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, i in. (2023) Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. Journal of Thoracic Oncology 18(1):93–105

Tabela 1.
 Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS vs CTH – RATIONALE-303 (cut-off 15 lipca 2021)

Podgrupa	n/N	TIS vs CTH		
		HR [95% CI]	Wartość interakcji	p dla
Ogółem	571/805	0,67 [0,57; 0,80]	x	
Rasa	Azjatycka	0,66 [0,54; 0,79]	0,216	
	Biała	0,63 [0,41; 0,98]		
	Inna	1,66 [0,59; 4,66]		

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).

Wykres 1.
 Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania TIS vs CTH – RATIONALE-303 (cut-off 15 lipca 2021)



Źródło grafiki: Zhou 2023. Mediana okresu obserwacji: 16 mies. (TIS) vs 10,7 mies. (DOC).

Brak wpływu rasy pacjentów na działanie tislelizumabu potwierdzają również wyniki analizy farmakokinetycznej opartej na 12 badaniach klinicznych różnych faz uwzględniających pacjentów z nowotworami litymi opisaną w publikacji Yu 2025⁷, która została opublikowana w maju 2025 roku, a więc po dacie złożenia wniosku o refundację. Wśród 12 wspomnianych badań, 3 obejmowały pacjentów z NDRP (808 pacjentów, stanowiących 32% wszystkich pacjentów). W badaniach, na których opierała się cała analiza uczestniczyli pacjenci rasy białej i azjatyckiej. Wyniki ww. analizy wykazały, że rasa pacjentów nie wpływa na farmakokinetykę tislelizumabu.

Podsumowując, przedstawione powyżej dane potwierdzają, że badanie randomizowane RATIONALE-307 jest odpowiednim źródłem danych umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie TIS + PAC + KAR we wnioskowanej populacji pacjentów. Raport HTA stanowi w tej sytuacji odpowiednią i wystarczającą podstawę do wnioskowania o efektywności tislelizumabu w populacji docelowej objętej wnioskiem o refundację.

III Analiza ekonomiczna

5. Dotyczy przyjętego rodzaju analizy ekonomicznej

Zgodnie z wynikami porównania bezpośredniego TIS + PAC + KAR vs P-CTH zaprezentowanego w analizie klinicznej (Rozdz. 5.1, str. 41-46) wykazano istotnie statystyczną przewagę TIS+PAC+KAR nad komparatorem. Zatem w przypadku tego porównania została przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności.

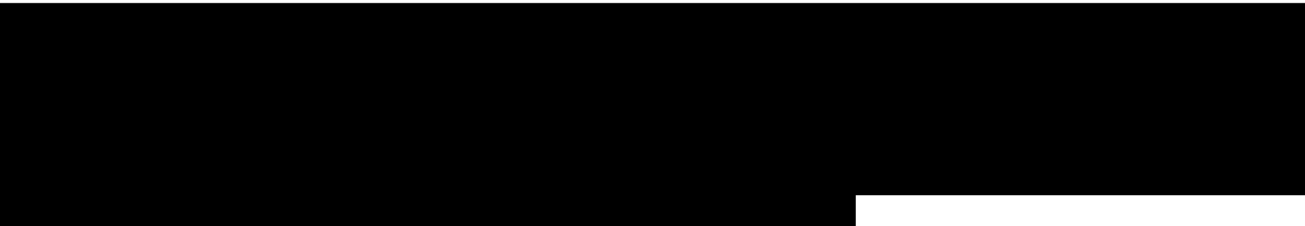


Tabela 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs pozostałe komparatory w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Porównanie		HR [95% CI]
TIS + PAC + KAR vs	Pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥50%	
	PBR	
	ATEZO	
	CEM	
	Pacjenci z ekspresją PD-L1 1–49%	
	PBR + PAC + KAR	
	NIV + IPI + P-CTH	
	Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1%	
	PBR + PAC + KAR	
	NIV + IPI + P-CTH	

⁷ Yu T, Wu CY, Sahasranaman S, Tian X, Fei Li Y, Tang Z, Yang Y, Wan Y, Zhang Q, Schnell P, Mendoza-Naranjo A, Abdrashitov R, Hanley WD, Budha N. Clinical Pharmacology Overview of Tislelizumab in Patients With Advanced Tumors With a Focus on Racial Impact. Clin Transl Sci. 2025 May;18(5):e70221. doi: 10.1111/cts.70221. PMID: 40286322; PMCID: PMC12033005.

Porównanie	HR [95% CI]
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	
CEM + PAC + P	

Tabela 3.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego TIS + PAC + KAR vs pozostałe komparatory w leczeniu 1. linii płaskonabłonkowego NDRP

Porównanie	HR [95% CI]	
TIS + PAC+ KAR vs	Pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥50%	
	PBR	
	ATEZO	
	CEM	
	Pacjenci z ekspresją PD-L1 1–49%	
	PBR + PAC + KAR	
	NIV + IPI + P-CTH	
	Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1%	
	PBR + PAC + KAR	
	NIV + IPI + P-CTH	
Pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1%		
CEM + PAC + P		

Zgodnie z uwagą dołączono dokumenty umożliwiające weryfikację przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

6. *Dotyczy przyjętego czasu leczenia analizowaną interwencją*

Zgodnie z Wytycznymi PTOK⁹ leczenie chemioterapią dwulekową opartą na platynie „nie powinno przekraczać 3-4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli)”. Również w badaniu klinicznym RATIONALE-307 leczenie schematem PAC + KAR ograniczono do 6 cykli¹⁰. W związku z tym w przeprowadzonej analizie ograniczono czas leczenia chemioterapią dwulekową opartą na platynie do 6 cykli leczenia. Analizę przeprowadzono przy

⁹ Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błaśińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Nowotwory klatki piersiowej. *Oncol Clin Pract* 18(1):1–39.

¹⁰ Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2021) Tiseltizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7(5):709.

założeniu, że pacjenci kończący leczenia PAC + KAR w schemacie z TIS po 6 cyklach nadal otrzymują TIS w monoterapii zgodnie z krzywą czasu trwania leczenia, zgodnie ze schematem leczenia zastosowanym w badaniu klinicznym.

W analizie założono, że w przypadku komparatora tj. schematu PAC + KAR, po 6 cyklach leczenia pacjenci nie otrzymują żadnego aktywnego leczenia aż do momentu progresji choroby, tacy pacjenci są monitorowani raz na 3 miesiące. W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci otrzymują kolejną linię leczenia zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej (rozdz. 3.4.4.1, str. 58).

IV Analiza wpływu na budżet

7. *Dotyczy braku dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie kalkulacji*

Zgodnie z uwagą dołączono dokument elektroniczny analizy wpływu na budżet.

V Uwagi dotyczące źródeł informacji

Wymienione źródła informacji, w tym nieopublikowane raporty zostały dołączone do przekazanej Agencji bibliografii.

Na stronie 106. AKL dokonano stosownej poprawy niedziałających wcześniej odnośników.

W analizie ekonomicznej dokonano korekty odnośnika do rozdziału z kosztami komparatorów (rozdz. 3.6.1, str. 64, 65, oraz 66).

Zgodnie z uwagą przekazano brakujące pozycje bibliograficzne.

Prośba o uwzględnienie zaktualizowanych analizach zmian w programie lekowym B.6., które zostały wprowadzone Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r., w szczególności dotyczące możliwych do zastosowania technologii opcjonalnych

Wniosek o refundację złożono 31 marca 2025 r. zatem w momencie obowiązywania Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r., które weszło w życie 1 stycznia 2025r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 marca 2025r. zaczęło obowiązywać 1 kwietnia 2025r. Zatem informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Ponadto, zmiany w zakresie programu lekowego B.6, które zostały wprowadzone Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. dotyczą wprowadzenia następujących nowych wskazań leków:

- pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP, niezależnie od statusu PD-L1. Leczenie obejmuje zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie kontynuację leczenia pembrolizumabem w monoterapii po zabiegu chirurgicznym,
- pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym w monoterapii u pacjentów z NDRP po radykalnym leczeniu chirurgicznym i adjuwantowej chemioterapii, u których występuje ekspresja PD-L1 <50%,
- ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie EGFR.

Należy zaznaczyć, że powyższe technologie nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej interwencji, gdyż nie obejmują wnioskowanej populacji, a konkretnie:

- nowe wskazanie refundacyjne dla pembrolizumabu dotyczy terapii okołooperacyjnej lub uzupełniającej pacjentów na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby niż populacja z wnioskowanego wskazania dla interwencji. Wnioskowane wskazanie dla TIS + PAC + KAR z proponowanego i zatwierdzonego przez MZ PL B.6 obejmuje stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia),
- nowe wskazanie refundacyjne dla ozymertynibu dotyczy pacjentów, u których występuje mutacja w genie EGFR, natomiast zgodnie z zapisami proponowanego i zatwierdzonego przez MZ PL B.6 wnioskowane wskazanie dla TIS + PAC + KAR wyklucza u pacjentów obecność mutacji EGFR.

Ze względu na powyższe, zmiany wprowadzone w ramach Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r nie zostały ujęte w raporcie HTA.