



Rekomendacja nr 131/2025

z dnia 2 października 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Tevimbra (tislelizumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie tislelizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (TIS + KAR + PAC) w I linii leczenia NDRP o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem PD-L1.

Obecnie, w analizowanej populacji, dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią: pembrolizumab (PBR), atezolizumab (ATEZO) cemiplimab (CEM) w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (PBR + KAR + PAC), niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (NIV + IPI + P-CTH), durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny (DUR+TREM+GEM+P), cemiplimab w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PAC + P) oraz w przypadku braku możliwości zastosowania immunoterapii - dwulekową chemioterapię (P-CHT) obejmującą pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatynę) oraz jeden z leków: paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina lub etopozyd.

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 P-CHT). Wnioskowanie opiera się zatem głównie na wynikach analiz pośrednich, [REDACTED]

Uwzględniając powyższe, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Szacowany roczny koszt stosowania schematu TIS + KAR + PAC jest [REDACTED]

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, dodatkowe wydatki płatnika związane z objęciem finansowaniem tislelizumabu, w ramach analizowanego programu B.6, przewidywane są dopiero w II roku refundacji i zostały oszacowane na [REDACTED]

Nie odnaleziono ponadto pozytywnych rekomendacji refundacyjnych wydanych w innych krajach, odnoszących się do przedmiotowego wskazania.

Ocenia się, że potrzeba zdrowotna pacjentów jest zabezpieczona. Dostępne dowody naukowe nie wykazały przewagi ocenianej technologii względem finansowanych immunoterapii, co nie znajduje odzwierciedlenia w wynikach analiz kosztowych. Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 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 płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Histologicznie wyróżnia się dwa główne typy raka płuca tj.: raka drobnokomórkowego (około 15% rozpoznań) oraz raka niedrobnokomórkowego (NDRP, około 80% rozpoznań). Z kolei wśród NDRP wyróżnia się płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy i nieokreślony podtyp histologiczny.

Według danych KRN w 2022 roku na raka płuca zachorowało około 21 tys. osób w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

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

- pembrolizumab (PBR) / atezolizumab (ATEZO) / cemiplimab (CEM) w monoterapii,
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (PBR + PAC + KAR),
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (NIV + IPI + P-CTH),
- cemiplimab w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PAC + P),
- dwulekową chemioterapię (P-CHT) obejmującą pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z leków: paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina lub etopozyd.

Wybór komparatora uznano za niepełny. W ocenianym wskazaniu dostępne jest także leczenie durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny.

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 karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tislelizumab stosowany z karboplatiną i paklitakselem (TIS + PAC + KAR) względem większości wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu (I linii leczenia NDRP o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1).

Analiza kliniczna uwzględnia jedno badanie z randomizacją (RCT) III fazy: RATIONALE-307, w którym oceniano skuteczność stosowania TIS + PAC + KAR w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnej platyny (P-CHT) u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym NDRP w I linii leczenia.

Wnioskodawca przedstawił wyniki analiz pośrednich: [REDAKTOWANE]

Do analizy klinicznej włączono ponadto 10 opracowań wtórnych (większość przeglądów miała niską jakość wg AMSTAR II).

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

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie

Wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść TIS + PAC + KAR względem P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego (OS): HR=0,67 (95% CI: 0,49; 0,92). Mediana OS wyniosła 26,1 mies. u pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR oraz 19,4 mies. u chorych otrzymujących P-CTH (dane raportowane po okresie obserwacji 50,3 mies.). Różnica median w postaci 6,7 mies. została uznana jako wynik istotny klinicznie (>4 mies.).

Znamienne różnice pomiędzy grupami TIS + PAC + KAR i P-CTH wykazano również w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): HR= 0,45 (95% CI: 0,33; 0,62). Mediana PFS była dłuższa w grupie TIS + PAC + KAR w porównaniu z grupą P-CTH (7,7 vs 5,5 miesiąca dla mediany okresu obserwacji 50,3 mies.). Wynik został uznany za istotny klinicznie (>2 mies.).

Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

Opracowania wtórne

W opracowaniach przedstawiono spójne wnioski, wynikające z porównania pośredniego TIS + PAC + KAR względem P-CTH, w zakresie wpływu na OS i PFS (badanie RATIONALE-307), a także porównań pośrednich ze schematami immunoterapeutycznymi (brak IS w zakresie OS).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy TIS + PAC + KAR w porównaniu do P-CTH w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events; TEAE) ogółem oraz TEAE ≥ 3 stopnia. Natomiast IS wyższe ryzyko w grupie TIS + PAC + KAR względem P-CTH odnotowano w przypadku: TEAE prowadzących do konieczności modyfikacji leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events; SAE), w tym związanych z leczeniem.

Porównanie pośrednie

[Redacted text block]

Ograniczenia

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Przedstawiono propozycje mechanizmu dzielenia ryzyka.

[Redacted text block]

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

Oszacowany ICUR dla porównania TIS+KAR+PAC vs P-CTH z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED], technologia nie jest kosztowo efektywna (bez RSS: 635 566 zł/QALY).

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

CMA

Roczny koszt leczenia TIS+KAR+PAC oszacowano na [REDACTED]

Według oszacowań wnioskodawcy oceniana technologia jest [REDACTED]

Ograniczenia

Nie uwzględniono terapii skojarzonej durwalumabem i tremelimumabem z gemcytabiną i pochodną platyny (DURW+TREM+GEM+P) jako komparatora.

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 nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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 spadkiem wydatków płatnika publicznego [REDACTED] oraz wzrostem wydatków płatnika [REDACTED] w II roku refundacji.

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 47,26 mln zł w I roku i 145,60 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z szacowaniem udziałów w rynku ocenianej interwencji. W tym zakresie przyjęto założenia [REDACTED]. Ponadto, nie analizowano wariantów minimalnego i maksymalnego wielkości populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet wskazują, że zaproponowany RSS nie jest wystarczający.

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

Uwzględniono aktualne wytyczne wydane przez NCCN, ESMO i PTOK.

U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w którym komórki nowotworowe wykazują co najmniej 50-procentowy poziom ekspresji PD-L1, zalecane jest leczenie lekami immunoterapeutycznymi: pembrolizumabem, cemiplimabem, atezolizumabem. Wskazuje się także na zastosowanie wyżej wymienionych przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu z CTH oraz niwolumabu z ipilimumabem z lub bez CTH. W grupie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, w którym guzy wykazują <50% ekspresji PD-L1, w 1. linii leczenia, zalecane jest zastosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny tj:

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (karboplatyna + paklitaksel);
- cemiplimab z skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem;
- niwolumab i ipilimumab lub niwolumab z ipilimumabem oraz dwa cykle chemioterapii opartej o związku platyny.

Wśród opcji leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP zarówno u pacjentów z wysokim jak i niższym poziomem ekspresji PD-L1 zalecane jest także stosowanie leczenia skojarzonego złożonego z tremelimumabu, durwalumabu i CTH opartej na pochodnych platyny. Natomiast w przypadku braku możliwości zastosowania immunoterapii (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1) rekomendowana jest chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny.

Obok innych terapii, schemat tislelizumab + karboplatyna + paklitaksel, jest zalecany w wytycznych ESMO, u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w I linii, niezależnie od statusu PD-L1.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych wydanych w innych krajach. W opracowaniu analitycznym uwzględniono ocenę przeprowadzoną przez G-BA (2025), w której wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem.

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 25.06.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.743.2025.17.MKO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, 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 123/2025 z dnia 29 września 2025 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.41.2025 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2025 z dnia 29 września 2025 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.