



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 123/2025 z dnia 29 września 2025 roku
w sprawie oceny leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (w I linii leczenia)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”: tislelizumab z karboplatyną i paklitakselem w I linii leczenia NDRP o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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.

Rak płuca stanowi większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 25 tys. rocznie – prognoza KRN na 2024 r.), jak i liczby zgonów. Ogólna 5-letnia przeżywalność stanowi 10–15% (operowanych i nieoperowanych łącznie). Rak płuca w 2022 r. był najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwór złośliwy.

Dostępne technologie alternatywne obejmują: pembrolizumab (PBR), atezolizumab (ATEZO), cemiplimab (CEM) w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (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) oraz dwulekową chemioterapię opartą o pochodną platyny (P-CTH), która obejmuje pochodną platyny (karboplatynę lub cisplatynę) oraz jeden z poniższych leków: paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina lub

etopozyd, a także durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny.

Dowody naukowe

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania z komparatorami uznanymi za podstawowe – pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem stosowanymi w monoterapii, a także z cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią. Dowody z najwyższego poziomu wiarygodności (RCT z grupą kontrolną) ograniczone są do jednego badania klinicznego III fazy: RATIONALE-307, w którym oceniano skuteczność stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnej platyny u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym NDRP w I linii leczenia.

Wyniki badania RATIONALE-307 wskazują, że stosowanie schematu TIS + PAC + KAR przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów w porównaniu do pacjentów stosujących P-CTH: 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.), co oznacza wydłużenie przeżycia całkowitego o ok. 6,7 miesiąca. Ponadto, leczenie z zastosowaniem TIS + PAC + KAR w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): HR= 0,45 (95% CI: 0,33; 0,62). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa w grupie TIS + PAC + KAR w porównaniu z grupą kontrolną (7,7 vs 5,5 miesiąca dla mediany okresu obserwacji 50,3 mies.).

W badaniu RATIONALE-307 leczenie schematem TIS + PAC + KAR w porównaniu do P-CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events; TEAE) prowadzących do konieczności modyfikacji leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events; SAE), w tym związanych z leczeniem. Leczenie schematem TIS + PAC + KAR wiązało się ze statystycznie wyższym w porównaniu do P-CTH ryzykiem wystąpienia TRAE: wysypki, wzrostu poziomu bilirubiny we krwi, wzrostu poziomu ALT i AST. Najczęstszymi ($\geq 15\%$) działaniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia występującymi u pacjentów leczonych tislelizumabem w badaniu RATIONALE-307 były: spadek liczby neutrofilów (53%), neutropenia (33%), spadek liczby białych krwinek (23%).

Ograniczenia badania RATIONALE-307 dotyczą braku zaślepienia (co może zwiększać ryzyko stronniczości w raportowanych wynikach) oraz populacji w całości azjatyckiej - co może wpływać na transferowalność wyników na populację europejską. Ponadto, populacja pacjentów była wysoce

wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych. Niereprezentatywny dla populacji docelowej był również bardzo mały odsetek kobiet w badaniu (grupa badana - 10,8%, grupa kontrolna - 8,3%) oraz wysoki odsetek pacjentów nigdy niepalących (ok 20% w obu grupach). Zastosowany w badaniu komparator to chemioterapia, której skuteczność jest niższa w porównaniu do ICI, tj. terapii zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu jako standard postępowania i refundowanej obecnie w Polsce w ramach PL.

Wnioskodawca włączył do analizy również 10 przeglądów systematycznych. Jakość wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono jako niską (Girard 2025, Daei Sorkhabi 2023, Fu 2025, Li 2023, Liu 2021, Liu 2025, Messori 2023, Siciliano 2022, Zhao 2022) lub krytycznie niską (Liu 2023).

Wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej jedynie w wytycznych ESMO 2025 v. 1.2. odnaleziono rekomendacje stosowania schematu leczenia tislelizumab + karboplatyna + paklitaksel jako jednej z opcji terapeutycznych w leczeniu systemowym I linii w przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii, dla pacjentów z PS 0-1, niezależnie od statusu PD-L1.

Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania TIS+KAR+PAC vs P-CTH z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] (bez RSS: 635 566 zł/QALY). Wartości bez RSS znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, [redacted]

Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto, wyniosła dla porównania wnioskowanej technologii z P-CTH: [redacted]. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tevimbra, przy której koszt

jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania pozostałych komparatorów wyniosły odpowiednio: dla porównania z PBR: [REDACTED], z ATEZO: [REDACTED], z CEM: [REDACTED], z PBR+KAR+PAC: [REDACTED], z NIV+IPI+P+P-CTH: [REDACTED] oraz dla porównania z CEM+PAC+P: [REDACTED]. Oszacowane wartości są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Główne graniczenia analizy wnioskodawcy to: jest brak przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii ze schematem durwalumab w skojarzeniu tremelimumabem, gemcytabiną i pochodną platyny (DUR+TREM+GEM+P) oraz założenie o ograniczeniu czasu trwania terapii PAC i KAR do maksymalnie 6 cykli chemioterapii.

Oszacowana liczba pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana interwencja po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [REDACTED] w I oraz [REDACTED] w II roku obowiązywania decyzji.

Wydanie pozytywnej decyzji w wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] w I oraz o [REDACTED] mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z RSS w wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej przyniesie [REDACTED] w wysokości [REDACTED] w I oraz [REDACTED] w II roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono niemiecką rekomendację G-Ba z 2025 r., w której nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, gdyż komparator zastosowany w badaniu RATIONALE-307 nie jest standardem terapeutycznym w Niemczech.

Ponadto, odnaleziono informację, że brytyjska agencja NICE zakończyła ocenę leku Tevimbra bez wydania rekomendacji z powodu nieprzedstawienia dowodów przez podmiot odpowiedzialny.

Główne argumenty decyzji

- Brak badań wykazujących przewagę ocenianej technologii nad innymi niż PAC+KAR standardowymi schematami dwulekowej CTH opartej na pochodnych platyny (P-CTH);
- Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii w bezpośrednim porównaniu w ocenianym wskazaniu ograniczone wyłącznie do jednego badania RATIONALE-307 zawierającego istotne ograniczenia;
- Nie udowodniono dodatkowych korzyści ze stosowania leku w porównaniu z obecnie dostępnymi w tym wskazaniu interwencjami;
- Wysoka cena leku i duży wpływ na budżet płatnika publicznego.

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: O T.423.1.41.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)«”; data ukończenia: 17 września 2024 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 BeOne Medicines 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.)

¹ podstawa prawna zakreśleń 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)

² podstawa prawna zakreśleń 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).