



Rekomendacja nr 132/2025

z dnia 3 października 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab)
w programie lekowym „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 programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest włączenie tislelizumabu (TIS) do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie TIS w kolejnej linii leczenia wszystkich typów niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów uprzednio leczonych pochodnymi platyny i jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego (nie obejmuje pacjentów z mutacją genu EGFR lub ALK).

W odnalezionych wytycznych klinicznych immunoterapia wskazywana jest jako preferowany schemat w leczeniu II linii, szczególnie nieleczonych ICI w I linii. TIS wymieniany jest obok niwolumabu, atezolizumabu i pembrolizumabu jako jedna z opcji leczenia.

Dla pacjentów z populacji docelowej, aktualnie refundowanymi technologiami są atezolizumab (ATEZO), niwolumab (NIV), nintedanib w skojarzeniu z docetakselem (NIN + DOC) oraz chemioterapia jednolekowa (CTH): docetaksel (DOC) lub pemetreksed (PMX).

Analiza kliniczna opiera się na jednym badaniu RCT RATIONALE-303 porównującym skuteczność i bezpieczeństwo TIS z chemioterapią (CTH): DOC. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TIS z pozostałymi przyjętymi komparatorami. W analizie uwzględniono także nieopublikowane porównania pośrednie wnioskodawcy oraz opracowania wtórne. Wyniki porównania bezpośredniego (RATIONALE-303) wskazują na istotną statystycznie (IS) różnicę na korzyść TIS w porównaniu z DOC w zakresie przeżycia całkowitego (OS, wydłużenie życia o około 5 miesięcy) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ok. 1,6 mies.). Według wyników porównania pośredniego,

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza kosztów-użyteczności wykazała, że stosowanie TIS w miejsce komparatorów (tj. CTH: DOC, ATEZO, NIV lub NIN + DOC) jest droższe i skuteczniejsze. Wartości ICUR (z RSS) oszacowane dla porównań TIS vs CTH i TIS vs NIN + DOC znajdują się poniżej progu opłacalności, natomiast wartości ICUR dla pozostałych porównań znajdują się powyżej progu.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowano wzrost wydatków płatnika o [redacted] zł w I oraz o [redacted] zł w II roku refundacji (z RSS).

Brak jest rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii, w ocenie niemieckiej G-Ba z 2025 r. wskazano na brak dodatkowej korzyści ze stosowania TIS w monoterapii w II i dalszych liniach leczenia.

Ocenia się, że potrzeba zdrowotna pacjentów jest zabezpieczona. Wyniki badania klinicznego wskazują na przewagę TIS nad DOC w zakresie OS i PFS, jednak opinie ekspertów co do istotności klinicznej uzyskanej różnicy w OS są podzielone, a różnica w PFS została oceniona jako klinicznie nieistotna. Wyniki porównań pośrednich względem immunoterapii nie są jednoznaczne. Oceniana technologia nie jest kosztowo efektywna względem atezolizumabu i niwolumabu. Mając na uwadze powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowane wnioskowanej technologii 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 fiol., GTIN: 08720598340280, cena zbytu netto (CZN): [REDAKTOWANE], w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”: tislelizumab w monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, 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, technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych oraz opinie ekspertów klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano atezolizumab, niwolumab, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem oraz chemioterapię jednoramenną (docetaksel lub pemetreksed). Wybór uznano za zasadny.

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. Produkt Tevimbra jest wskazany do stosowania m.in. w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapię celowaną przed podaniem TIS.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Wnioskowany program lekowy nie obejmuje pacjentów z mutacją genu EGFR lub ALK, natomiast ChPL Tevimbra dopuszcza leczenie takich pacjentów, wskazując jedynie, że pacjenci z ww. mutacją powinni otrzymać terapię celowaną przed podaniem TIS.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie pierwotne RATIONALE-303 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TIS vs CTH (DOC), ponadto dwa przeglądy systematyczne: Daei Sorkhabi 2023 i Girard 2025. W celu porównań pośrednich [REDAKTOWANE]

Szczegółowe opisy i wyniki odnalezionych badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

TIS vs CTH (DOC) w drugiej i trzeciej linii leczenia (porównanie bezpośrednie, RATIONALE-303)

Wykazano istotnie statystycznie różnice (IS) na korzyść TIS nad DOC w zakresie przeżycia całkowitego (OS, pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, drugorzędowy punkt końcowy):

- przeżycie całkowite (OS) HR=0,66 (95%CI: 0,56; 0,79)

Mediana OS w grupie TIS wyniosła 16,9 mies. vs 11,9 mies. w grupie DOC co oznacza, wydłużenie przeżycia całkowitego o ok. 5 mies. Zdaniem ekspertów minimalna różnica w zakresie OS, odczuwalna przez chorego wynosi wg Konsultanta Krajowego - 6 miesięcy, a wg innego eksperta ankietowanego przez Agencję ≥ 3 miesiące.

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) HR=0,63 (95%CI: 0,53; 0,75)

Mediany PFS wyniosły odpowiednio 4,2 mies. i 2,6 mies., a ich różnica ok. 1,6 mies. jest nieistotna klinicznie według ankietowanych przez Agencję ekspertów.

Wyniki pozostałych wybranych punktów końcowych tj. odpowiedź na leczenie (ORR), w tym CR, PR i jakość życia pacjentów zostały opisane w Analizie Weryfikacyjnej.

TIS vs komparatory: ATEZO, NIV, NIN z DOC (porównanie pośrednie, Girard 20025)



- przeżycie całkowite (OS)
 - TIS vs NIN + DOC
 - TIS vs NIV
 - TIS vs ATEZO
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) przeżycie całkowite (OS)



- TIS vs NIN + DOC
- TIS vs NIV
- TIS vs ATEZO

Wyniki opublikowanego badania Girard 2025 w zakresie OS wskazują na brak IS różnic pomiędzy TIS i ATEZO oraz TIS i NIV. W odniesieniu do PFS w badaniu Girard 2025 wykazano IS przewagę TIS nad ATEZO i brak różnic pomiędzy TIS i NIV.

Bezpieczeństwo

TIS vs CTH (DOC) w drugiej i trzeciej linii leczenia (porównanie bezpośrednie, RATIONALE-303)

Dla okresu obserwacji 16 mies. vs 10,7 mies. w grupie leczonej TIS w porównaniu do DOC odnotowano IS niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia TEAE ≥ 3 . Stopnia (RR=0,56 (95%CI: 0,50; 0,64)), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) uznanych za związane z leczeniem (RR=0,59 (95%CI: 0,43; 0,80)) oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE) (RR=0,80 (95%CI: 0,75; 0,85)), w tym TRAE ≥ 3 . stopnia (RR=0,24 (95%CI: 0,19; 0,29)).

Leczenie TIS w porównaniu z DOC wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu, wzrostu poziomu AST oraz niedoczynności tarczycy.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych TEAE ≥ 3 stopnia podczas stosowania TIS należały: zapalenie płuc (7%), niedokrwistość (3%), duszność (2%), hiponatremia (2%), (RATIONALE-303).

TIS vs komparatory: ATEZO, NIV, NIN + DOC (porównanie pośrednie)



Porównanie pośrednie metodą Büchera nie wykazało IS różnic pomiędzy TIS i NIN + DOC odnośnie częstości występowania TEAE i SAE. TIS w porównaniu z NIN + DOC wiązało się z IS zwiększeniem ryzyka wystąpienia biegunki, kaszlu, wzrostu poziomu AST, zaparc.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest włączenie tylko 1 badania RCT porównującego skuteczność TIS z DOC, nie zidentyfikowano porównań z PMX. W ramach przeglądu nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących TIS z immunoterapią oraz nintedanibem, przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Nie odnaleziono również badań w rzeczywistej praktyce klinicznej. Jako ograniczenie samego badania RCT należy wskazać na brak zaślepienia oraz fakt, że przeważającą część populacji włączonej do badania stanowili pacjenci rasy azjatyckiej (83%), pacjenci rasy białej stanowili 17%.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Dla porównania z komparatorami (ATEZO, NIV, NIN + DOC, CTH: DOC lub PMX) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat). W Rekomendacji przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ z RSS. W analizie wnioskodawcy wyniki porównania TIS względem PMX zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości. W związku z faktem, że PMX stanowi jeden z leków możliwych do zastosowania w ramach chemioterapii jednolekowej, wyniki dla porównania TIS vs PMX w Rekomendacji przedstawiono w ramach analizy podstawowej.

Wyniki analizy podstawowej CUA wskazują, że zastosowanie TIS w miejsce CTH, ATEZO, NIV lub NIN + DOC jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowane ICUR wyniosły:

- dla porównania TIS vs CTH (DOC): zł/QALY
- dla porównania TIS vs ATEZO: zł/QALY
- dla porównania TIS vs NIV: zł/QALY
- dla porównania TIS vs NIN + DOC: zł/QALY
- dla porównania TIS vs CTH (PMX): zł/QALY

Wartości ICUR oszacowane dla porównań TIS vs CTH (DOC) oraz TIS vs CTH (PMX) i TIS vs NIN + DOC znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wskazując na efektywność kosztową, natomiast dla pozostałych porównań znajdują się powyżej tego progu.

Dla oszacowanej wartości ICUR, wartości progowe ceny zbytu netto leku wynoszą: CTH: DOC: zł; CTH: PMX: zł, ATEZO: zł; NIV: zł; NIN + DOC: zł.

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania z analizy ekonomicznej. Ponadto jako ograniczenie należy wskazać przyjęcie założenia, że w ramieniu komparatora CTH wszyscy pacjenci stosują DOC, natomiast również możliwy do zastosowania w ramach chemioterapii jednolekowej PMX uwzględniono jedynie w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, założono zbliżoną skuteczność PMX i DOC. W ramach przekazanych uzupełnień przedstawiono wyniki świadczące jedynie o braku IS różnic między PMX i DOC, a nie o równoważności terapeutycznej tych terapii.

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 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 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, która jest tożsama perspektywie wspólnej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] pacjentów w I. roku oraz [REDAKTOWANO] w II. roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że refundacja Tevimbra wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego:

- w I roku refundacji z RSS o: [REDAKTOWANO] zł
- w II roku refundacji z RSS o: [REDAKTOWANO] zł.

Koszty leku w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą odpowiednio z RSS [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] zł.

Ograniczenia

Brak jest spójności pomiędzy komparatorami przyjętymi w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet [REDAKTOWANO]. Ponadto należy wskazać niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej i przyjętych udziałów rynkowych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2025, ESMO 2025, NCCN 2025).

Wytyczne PTOK wskazują, że u chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego. ESMO zaznacza, że leczenie II linii powinno być oferowane pacjentom bez istotnych chorób towarzyszących i w stopniu sprawności PS 0-2 i jest uzależnione od substancji czynnych stosowanych w I linii.

Według PTOK w II linii leczenia można rozważyć CHT (DOC lub PMX), DOC + NIN, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanzacji genu ALK, immunoterapię (NIW lub ATEZO), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną RT albo leczenie objawowe. NCCN oraz ESMO jako preferowane schematy dla pacjentów nieleczonych wcześniej ICI wskazują NIW, PEMBR oraz ATEZO. W ESMO dodatkowo jako leczenie z wyboru wskazuje się wnioskowaną technologię tj. tislelizumab.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie dokument G-Ba z 2025 r., w którym wskazano na brak dodatkowej korzyści ze stosowania TIS w monoterapii w II i dalszych liniach leczenia. Ponadto, odnaleziono informację, że NICE zakończył ocenę leku Tevimbra bez wydania rekomendacji z powodu nieprzedstawienia dowodów przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tevimbra jest finansowana w 4. krajach UE i EFTA na 30 wskazanych (Austria, Hiszpania, Niemcy, Norwegia). [REDAKTOWANO]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.06.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.745.2025.17.MKO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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)”, 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 124/2025 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 kolejnej linii leczenia).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2025 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 kolejnej linii leczenia).
2. Raport nr OT.423.1.42.2025. 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)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 września 2025 r.