



Rekomendacja nr 133/2025

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 pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P) w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Obecnie, w analizowanej populacji, dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem pembrolizumabu (PBR), atezolizumabu (ATEZO), cemiplimabu (CEM) w monoterapii, cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksedem/paklitakselem i pochodną platyny (CEM+PMX/PAC+P) oraz w przypadku braku możliwości zastosowania immunoterapii - dwulekowej chemioterapii (P-CHT) obejmującej pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z leków: pemetreksed, 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,

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie tislelizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P), w porównaniu do aktualnie dostępnych terapii nie jest opłacalne kosztowo (oszacowane wskaźniki ICUR powyżej progu opłacalności). Z kolei biorąc pod uwagę prognozowany wpływ na budżet płatnika, finansowanie produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ocenianym wskazaniu będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami w wysokości [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku refundacji.

Podkreśla się także brak pozytywnych rekomendacji refundacyjnych wydanych w innych krajach.

Przyjmuje się, że potrzeba zdrowotna pacjentów jest zabezpieczona. Dostępne wyniki porównań pośrednich z komparatorami nie są jednoznaczne. Natomiast zaproponowane warunki finansowe nie zapewniają kosztowej efektywności ocenianej technologii względem aktualnie finansowanych immunoterapii. 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,
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem/paklitakselem i pochodną platyny (CEM+PMX/PAC+P),
- dwulekową chemioterapię (P-CHT) obejmującą pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z leków: pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbina lub etopozyd.

Wybór komparatora uznano za właściwy. Należy jednak podkreślić, że wskazana przez wnioskodawcę chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnej platyny stanowi komparator dodatkowy.

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 pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i 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 pemetreksesem i pochodną platyny (TIS + PMX + P) względem większości wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu (w I linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym, u pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$).

Analiza kliniczna uwzględnia jedno badanie z randomizacją (RCT) III fazy: RATIONALE-304, w którym oceniano skuteczność stosowania TIS + PMX + P w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnej platyny (P-CHT) u pacjentów z nieoperacyjnym niepłaskonabłonkowym NDRP.

Wnioskodawca przedstawił wyniki analiz pośrednich: [REDAKTOWANE]

Do analizy klinicznej włączono ponadto 2 opracowania wtórne (niska i krytycznie niska 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 + PMX + P względem P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego (OS): HR=0,39 (95%CI: 0,22; 0,71) dla mediany okresu obserwacji 16,1 miesiąca.

Znamienne różnice pomiędzy grupami TIS + PMX + P i P-CTH wykazano również w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): HR= 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55). Mediana PFS była dłuższa w grupie TIS+PMX+P w porównaniu z grupą P-CTH (14,6 vs 4,6 miesiąca), a różnica median (10 mies.) została uznana za wynik istotny klinicznie (>3 mies.).

Porównanie pośrednie

Opracowania wtórne

W przeglądach systematycznych wnioski były spójne w zakresie przewagi TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH w odniesieniu do PFS.

Dla porównań z pozostałymi komparatorami (porównania pośrednie), w przeglądzie Girard 2025 uzyskano wyniki spójne z AKL w przypadku oceny OS, natomiast w zakresie PFS, stwierdzono przewagę TIS + PMX + P względem cemiplimabu (HR = 0,45 [0,24; 0,84] i pembrolizumabu HR = 0,49 (0,26; 0,93). Z kolei, przeglądzie Chen 2023 nie stwierdzono IS różnic w zakresie PFS pomiędzy TIS + PMX + P i pembrolizumabem oraz cemiplimabem w monoterapii.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy TIS + PMX + P w porównaniu do P-CTH w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events; TEAE) ogółem. Natomiast IS wyższe ryzyko w grupie wystąpienia TIS + PMX + P względem P-CTH odnotowano w przypadku: TEAE ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events; SAE) ogółem.

Porównanie pośrednie

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.

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

- TIS+PMX+P vs P-CTH

Oszacowany ICUR dla porównania TIS+PMX+P vs P-CTH wyniósł [REDACTED], technologia jest kosztowo efektywna (bez RSS: 383 178 zł/QALY).

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

- TIS+PMX+P vs PBR, ATEZO, CEM

Oszacowane ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY) i wynoszą odpowiednio:

- TIS+PMX+P vs PBR: [REDACTED] (bez RSS: 821,7 tys. zł/QALY);
- TIS+PMX+P vs ATEZO: [REDACTED] (bez RSS: 882,2 tys. zł/QALY);
- TIS+PMX+P vs CEM: [REDACTED] (bez RSS: 1,01 mln zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartości progowe ceny zbytu netto za opakowanie leku Tevimbra wynoszą odpowiednio:

- TIS+PMX+P vs PBR: [REDACTED]
- TIS+PMX+P vs ATEZO: [REDACTED]
- TIS+PMX+P vs CEM: [REDACTED]

CMA

Roczny koszt leczenia TIS+PMX+P oszacowano na [REDACTED]

Według oszacowań wnioskodawcy oceniana technologia TIS+PMX+P jest [REDACTED]

Ograniczenia

[REDACTED]

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 [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w I roku oraz o ok. [REDACTED] w II roku refundacji.

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 35,87 mln zł w I roku i 127,81 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.

Nie uwzględniono także schematu CEM+PMX/PAC+P jako komparatora (niespójnie względem AKL i AE).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany RSS nie jest wystarczający do zapewnienia efektywności kosztowej względem leków stosowanych w immunoterapii i neutralnego wpływu na budżet płatnika publicznego.

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.

Według wytycznych ESMO 2025 leczenie systemowe I linii niepłaskonabłonkowego NDRP (PD-L1 $\geq 50\%$) obejmuje:

- inhibitory punktów kontrolnych (ICI) w monoterapii: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab;
- terapię skojarzoną ICI-chemioterapia: niwolumab-ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii dwulekowej opartej na platynie, tislelizumab-pemetreksed-pochodna platyny lub durwalumab-tremelimumab z dwulekową chemioterapią opartą na platynie.

W wytycznych PTOK 2025 zalecane są: monoterapia pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem oraz cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią (w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu).

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 pemetreksedem i chemioterapią zawierającą platynę (cisplatynę lub karboplatynę) w pierwszej linii zaawansowanego NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

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.4500.744.2025.17.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 międzyzłoniaka 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 125/2025 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 międzyzłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.46.2025 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 125/2025 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)”.