



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 125/2025 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, PD-L1 $\geq$ 50%)

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)” (I linia leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50% – tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)”.

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.

Opiniowany wniosek dotyczy stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu pierwszej linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%, u których wykluczono obecność mutacji w genie EGFR oraz rearanżację genów ALK i ROS1.

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.

Do dostępnych technologii alternatywnych względem opiniowanego leku należą: pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab (wszystkie w monoterapii) oraz

cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem/paklitakselem i pochodną platyny, a także dwulekową chemioterapię opartą na pochodnej platyny (P-CTH). Wszystkie są refundowane w omawianym wskazaniu, przy czym dwulekowa chemioterapia w najnowszych wytycznych PTOK 2025 nie jest zalecana w I linii leczenia, lecz jako opcja do rozważenia w II linii. Ww. terapia nie jest również zalecana w I linii leczenia w wytycznych ESMO 2025 i NCCN 2025. Należy zatem przyjąć, że nie stanowi jednego z podstawowych komparatorów, a jedynie komparator dodatkowy.

Dowody naukowe

Dowody z najwyższego poziomu wiarygodności (RCT z grupą kontrolną) ograniczone są do jednego badania klinicznego III fazy: RATIONALE-304, w którym oceniano skuteczność stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny w porównaniu z P-CTH (komparator dodatkowy) u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym niepłaskonabłonkowym NDRP w I linii leczenia.

Wyniki badania RATIONALE-304 dla populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wskazują, że stosowanie schematu TIS + PMX + P przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów w porównaniu do pacjentów stosujących P-CTH: dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 mies. HR=0,39 (95% CI: 0,22; 0,71).

Dla okresu obserwacji

Ponadto, leczenie z zastosowaniem TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): HR= 0,31 (95% CI: 0,18; 0,55).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ok. trzykrotnie dłuższa w grupie TIS + PMX + P w porównaniu z grupą kontrolną (14,6 vs 4,6 miesiąca).

Leczenie z zastosowaniem TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH przyczyniło się do znamiennej statystycznie poprawy ogólnej jakości życia oraz zmniejszenia nasilenia objawów choroby (jak kaszel i ból w klatce piersiowej). W grupie TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH wykazano znamiennej statystycznie poprawę ogólnej jakości życia pacjentów ocenioną kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w 18. tygodniu leczenia.

Jednocześnie zauważenia wymaga, że badanie RATIONALE-304 było w całości przeprowadzone na populacji azjatyckiej, nie było w nim zaślepienia, a ekspresję PD-L1 $\geq 50\%$ wykazywało odpowiednio jedynie 33% i 32% pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.

Nie znaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z podstawowymi komparatorami – pembrolizumabem (PBR), atezolizumabem

(ATEZO) i cemiplimabem (CEM) stosowanymi w monoterapii, a także z cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (CEM + P-CTH).

Wyniki porównania pośredniego z ww. podstawowymi komparatorami pochodzą w szczególności z nieopublikowanych porównań pośrednich przedstawionych przez Wnioskodawcę oraz przeglądu systematycznego Chen 2023 i Girard 2025.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących TIS+PMX+P w leczeniu NDRP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu RATIONALE-304 leczenie schematem TIS + PMX + P w porównaniu do P-CTH (niezależnie od histologii nowotworu) wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE ≥ 3 .st., SAE, SAE uznanych za związane z leczeniem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii i TRAE ≥ 3 .st. prowadzących do zaprzestania terapii. Najczęstszymi ($\geq 15\%$) działaniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia występującymi u pacjentów leczonych tislelizumabem w badaniu RATIONALE-304 były: neutropenia (45%), leukopenia (23%), trombocytopenia (20%), niedokrwistość (15%).

Ponadto odnaleziono badanie Li 2025, w którym zidentyfikowano zdarzenia niepożądane, które nie zostały odnotowane w ulotce leku, w tym zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej oraz potencjalnie wywołane przez tislelizumab torbiele nerkowe.

Oceniana technologia została dopuszczona przez EMA do obrotu z zastrzeżeniem konieczności dalszego, dodatkowego monitorowania oraz wymaga przedstawiania okresowych raportów o bezpieczeństwie jej stosowania.

Wytyczne ESMO 2025 r. wskazują ocenioną technologię jako zalecaną we wnioskowanym wskazaniu (IV, B), natomiast nie została ona uwzględniona w wytycznych PTOK 2025 ani NCCN 2025 (Tevimba nie jest dopuszczona do obrotu w Stanach Zjednoczonych we wnioskowanym wskazaniu).

Problem ekonomiczny

Proponowana cena zbytu netto Tevimbra to [REDAKCYJNA] za opakowanie zawierające 1 fiolkę 100 mg (dawkowanie leku wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad obecnie refundowanymi technologiami medycznymi.

[redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TIS+PMX+P vs P-CTH, z perspektywy NFZ i wspólnej, wyniósł [redacted] (bez RSS: 383,18 tys. zł/QALY).

[redacted]. Oszacowany ICUR, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej, dla poszczególnych porównań wyniósł: TIS+PMX+P vs PBR: [redacted] (bez RSS: 821,71 tys. zł/QALY); TIS+PMX+P vs ATEZO: [redacted] (bez RSS: 882,16 tys. zł/QALY); TIS+PMX+P vs CEM: [redacted] (bez RSS: 1,01 mln zł/QALY).

Wydanie pozytywnej decyzji spowoduje wzrost wydatków płatnika – w analizie podstawowej w wariancie bez RSS o 35,87 mln zł w I oraz o 127,81 mln zł w II roku refundacji, zaś w wariancie z RSS o [redacted] w I oraz o [redacted] w II roku refundacji.

Dane NFZ z lat 2023-2025 wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji systematycznie rośnie rok do roku. Należy zatem wnioskować, że liczba chorych korzystających z technologii będzie się zwiększać, co spowoduje dalszy wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji.

Aktualnie technologia jest refundowana w 4 krajach (Austria, Niemcy, Norwegia, Hiszpania). W niemieckiej rekomendacji refundacyjnej G-Ba z 2025 r. wskazano brak dodatkowej korzyści klinicznej z uwagi na brak porównania z właściwym komparatorem, a brytyjska agencja NICE zakończyła ocenę leku Tevimbra bez wydania rekomendacji z powodu nieprzedstawienia dowodów przez podmiot odpowiedzialny.

Główne argumenty decyzji

- Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z podstawowymi komparatorami stosowanymi standardowo w praktyce klinicznej.
- Pojedyncze zalecenia w wytycznych klinicznych.
- Brak wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

- *Niepewny profil bezpieczeństwa.*
- *Wzrost wydatków 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: OT.423.1.46.2025 „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 2025 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 2022 r., 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).