

Tebentafusp (Kimmtrak[®])
w leczeniu dorosłych chorych
z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym
czerniakiem błony naczyniowej oka

Analiza kliniczna

Warszawa, 2026

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe.....	12
1 Cel analizy klinicznej.....	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	15
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	20
3 Metody	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	21
3.1.1 Kryteria włączenia.....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia	22
3.2 Źródła danych.....	23
3.3 Strategie wyszukiwania badań	24
3.4 Selekcja informacji	26
3.5 Ocena wiarygodności badań	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.7 Analiza statystyczna	27
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	28
4.1.1 Metodyka.....	28
4.1.2 Ocena jakości	34
4.1.3 Wyniki	36
4.1.3.1 CADTH	36
4.1.3.2 LanzaFame 2026 i Kleinrok 2026	39
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	40
4.2.1 Metody badań randomizowanych	43
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	49
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	49
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	53
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	54
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	56
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	60
5 Ocena skuteczności.....	62
5.1 Przeżycie całkowite (OS)	66
5.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	86
5.3 Druga progresja choroby (PFS2).....	90

5.4	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	91
5.5	Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby	92
5.6	Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby ...	100
6	Ocena bezpieczeństwa	104
6.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	107
6.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	111
6.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	121
6.4	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	132
7	Analiza efektywności praktycznej	135
7.1	Metodyka włączonych badań RWE	135
7.2	Ocena jakości włączonych badań RWE	139
7.3	Charakterystyka populacji we włączonych badaniach RWE	139
7.4	Wyniki włączonych badań RWE	140
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	143
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	143
8.2	Europejska Agencja Leków	143
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	144
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	145
9	Ograniczenia	147
10	Dyskusja	151
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	161
12	Wnioski	172
13	Aneks	174
13.1	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2	174
13.2	Arkusz oceny wg skali Cochrane	178
13.3	Spis badań włączonych	180
13.4	Spis badań wykluczonych	181
13.5	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	187
13.6	Refundowane technologie medyczne	194
13.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	198
	Spis rysunków	200
	Spis tabel	204
	Bibliografia	207

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ADA	przeciwciała skierowane przeciwko lekowi - w tym przypadku przeciwko tebentafuspowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BOR	najlepsza całkowita odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)
C#D\$	cykl # dzień \$
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (ang. <i>the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CXCL#	motyw ligandu chemokiny (ang. <i>motif chemokine ligand</i>)
DAK	dakarbazyne
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	skala oceny stopnia sprawności (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	skala pomiaru ciężkości choroby w 5 wymiarach i na 5 poziomach (ang. <i>5-level EuroQoL 5 Dimensions</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GHS	domena kwestionariusza QLQC-C30, dotycząca ogólnego stanu zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
gp100	glikoproteina 100
HGF	czynn timerostu hepatocytów (ang. <i>hepatocyte growth factor</i>)
HLA-A*02:01	ludzki antygen leukocytarny-A*02:01 (ang. <i>human leukocyte antigen-A*02:01</i>)
HLA-DR	izotyp DR ludzkiego antygeny leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen-DR isotype</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IL-1R	receptor alfa interleukiny 1 (ang. <i>interleukin 1 receptor alpha</i>)
IPI	ipilimumab
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MCP-1	białko chemotaktyczne monocytów 1 (ang. <i>monocyte chemoattractant protein 1</i>)
MD	średnia ważona różnic (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ne	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
nr	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
QLQ-C30	kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Quality of life Questionnaire-Core 30</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
R	randomizacja
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
sTEAE	ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TEB	tebentafusp
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
ULN	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UM	czerniak błony naczyniowej oka (ang. <i>uveal melanoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest obecnie jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny (patrz Analiza problemu decyzyjnego). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ)¹, w rozpoznaniu C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry). Wybór komparatorów, zdefiniowany jako „koszyk terapii” [REDACTED]

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 06.03.2026 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio tebentafusp z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii”) – badanie IMCgp100-202. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu. Ponadto zidentyfikowano trzy opracowania wtórne (raport CADTH, Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026 - oparte m.in. na wynikach badania IMCgp100-202) i jedno badanie

¹ Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie EURACAN), spełniające kryteria włączenia do przeglądu i włączone do niniejszego przeglądu.

Włączone do niniejszej analizy badanie IMCgp100-202 to otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III porównujące bezpośrednio stosowanie tebentafuspu i terapii wybranej przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii - leczenia standardowe, grupa kontrolna) w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, nieleczonych dotychczas w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej, w którym dopuszczalne było wcześniejsze stosowanie terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, przy założeniu, że było ono podawane z intencją wyleczenia choroby w stadium miejscowym.

Wyniki

Skuteczność:

Analiza skuteczności, przeprowadzona na podstawie badania IMCgp100-202 wykazała przewagę kliniczną, wynikającą ze stosowania tebentafuspu w porównaniu do terapii kontrolnej wybranej przez badacza (w której skład mogły wchodzić dakarbazyna, ipilimumab lub pembrolizumab podawane w monoterapii) m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

Przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy):

- Mediana OS w grupie tebentafuspu wynosiła 21,6 [95%CI: 19,0; 24,3] mies., a w grupie kontroli 16,9 [95%CI: 12,9; 19,5] mies. Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o ok. 1/3** (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], $p<0,05$ dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. z publikacji Hassel 2023 oraz HR=0,67 [95%CI: 0,53; 0,86], $p<0,05$ dla daty odcięcia z kwietnia 2024 r. wg NICE), pomimo braku wykazania istotności statystycznej dla mniejszego odsetka zgonów w ramieniu TEB (75% vs 82%): OR=0,67 [95%CI: 0,39; 1,14], $p=ns$; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,02], $p=ns$; NNT_{43,3 mies.}=na (data odcięcia 3 lipca 2023 r.; dla wcześniejszych dat odcięcia odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu tebentafuspu). Po powtórzeniu analizy OS z danymi pacjentów, którzy przeszli do grupy otrzymującej tebentafusp (16 pacjentów), ocenianymi na początku leczenia tebentafusem, wpływ na HR był minimalny i nie zmieniał wniosków z analizy (Hassel 2023).
- **Odsetki rocznych (72% vs 60%) i dwuletnich (45% vs 30%) przeżyć w populacji ITT** były istotne statystycznie (odpowiednio OR=1,68 [95%CI: 1,07; 2,63], $p=0,02$; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22], $p=0,03$, NNT_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 5; 76] oraz OR=1,88 [95%CI: 1,20; 2,97], $p=0,006$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,25], $p=0,004$, NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 5; 22]), podczas gdy **odsetek trzyletnich przeżyć (27% vs 18%)** – na granicy istotności statystycznej (dla OR p trochę większe od 0,05 a dla RD trochę mniejsze): OR=1,66 [95%CI: 0,97; 2,81], $p=0,06$; RD= 0,09 [95%CI: 0,0004; 0,17], $p=0,049$; NNT_{43,3 mies.}=12 [95%CI: 6; 2544].
- Większa skuteczność tebentafuspu w porównaniu do terapii kontrolnej pod względem parametru OS obserwowana jest również w przypadku analizy poszczególnych podgrup, w tym m.in. w podgrupie, w której chorzy w ramieniu kontrolnym byli leczeni dakarbazyną - ryzyko zgonu było istotnie statystycznie o 72% niższe w grupie tebentafuspu w porównaniu do kontroli (HR=0,28 [95%CI: 0,10; 0,73], $p<0,05$; data

odcięcia 3 lipca 2023 r.). Zaobserwowano również, że odsetek zgonów był niższy w ramieniu TEB w porównaniu do kontroli (69% vs 100%). Wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 3,05], p=ns; RD=-0,31 [95%CI: -0,60; -0,01], p=0,04; NNT_{43,3mies.} = 4 [95%CI: 2; 91] (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).

Przeżycia wolne od progresji (PFS):

- Mediana PFS w grupie tebentafuspu wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. Oszacowano również, że stosowanie tebentafuspu związane było z **istotnym statystycznie o ok. 1/4 niższym ryzykiem progresji lub zgonu** (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], p<0,05) w porównaniu do kontroli (data odcięcia 3 lipca 2023 r.). Chorzy leczeni tebentafuspem w badaniu IMCgp 100-200 mogli kontynuować leczenie po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie RECIST v1.1 (zgodnie z określonymi w protokole kryteriami) – kontynuowali oni leczenie jeszcze przez ok. 2 miesiące a korzyści z leczenia wykraczające poza pierwotny PFS widać na parametrze OS.
- **Na korzyść tebentafuspu w porównaniu do kontroli raportowano PFS 1-roczone (17% vs 9%) - wynik istotny statystycznie (OR=2,15 [95%CI: 1,07; 4,33], p=0,03, RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,02, NNT_{43,3mies.} =12 [95%CI: 7; 65]), oraz PFS 2-letnie (8% vs 3%) i PFS 3-letnie (4% vs 0%) - wyniki istotne statystycznie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio OR=2,63 [95%CI: 0,88; 7,86], p=0,08, RD=0,05 [95%CI: 0,002; 0,09], p=0,04, NNT_{43,3mies.} =21 [95%CI: 11; 430] oraz OR=10,95 [95%CI: 0,64; 188,47], p=0,10, RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,004, NNT_{43,3mies.} =26 [95%CI: 16; 79]) (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).**

Drugiej progresji choroby (PFS2):

- Zgodnie z wynikami pierwszej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji 11,2 mies.) mediana PFS2 była dłuższa w grupie tebentafuspu w porównaniu do kontroli: 9,2 [95%CI: 8,3; 11,2] mies. vs 8,3 [95%CI: 6,9; 9,7] mies. ryzyko drugiej progresji choroby było niższe o 21% w grupie tebentafuspu: HR=0,79 [95%CI: 0,59; 1,06], p=ns.

Odpowiedzi na leczenie (TTR, DOR, BOR, DCR):

- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był dłuższy w grupie kontroli w porównaniu do TEB. W grupie TEB wynosił 2,9 [95%CI: 1,2; 22,2] mies., a w grupie kontroli 4,1 [95%CI: 2,0; 11,8] mies. – ocena dotyczy 28 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w ramieniu TEB i wyniosła 11,1 mies. w ramieniu TEB i 9,7 mies. w ramieniu kontroli – po 18 miesiącach od pierwszej odpowiedzi żaden z pacjentów w grupie kontrolnej nie miał utrzymującej się odpowiedzi, podczas gdy u jednej trzeciej pacjentów (9 pacjentów) w grupie TEB odpowiedź utrzymywała się (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).
- **Odsetek osób u których BOR stanowił ORR był istotnie statystycznie większy w grupie TEB w porównaniu do kontroli (11% vs 5%): OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,21], p=0,048; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,12], p=0,02; NNT_{43,3 mies.} =16 [95%CI: 9; 103]. U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła DCR ≥12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥12 tyg.; 46% vs 27%): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], p=0,0005;**

RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], $p=0,0002$; NNT_{43,3} mies.=6 [95%CI: 4; 12] (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).

Jakości życia:

- W trakcie całego badania średnia zmiana EQ-5D-5L w stosunku do wartości wyjściowej była **podobna** w obu grupach leczenia we wszystkich domenach (raport EMA). Zmiana w wartości wyniku EQ-5D-5L VAS również była **zbliżona** w obydwu grupach: średnia zmiana (SD) od wartości początkowej wynosiła -10,1 (22,53) oraz -11,7 (21,4) (raport EMA, raport CADTH) odpowiednio w grupie tebentafuspu oraz kontroli: MD=1,60 [95%CI: -6,12; 9,32], $p=ns$.
- W przebiegu badania wyniki EORTC-QLQ-C30 były **stabilne i porównywalne** w zakresie większości domen. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TEB vs kontrola pod względem czasu do pogorszenia się jakości życia w zakresie różnych domen, z wyjątkiem zmęczenia i bezsenności na korzyść tebentafuspu oraz zaparc na korzyść kontroli.

Bezpieczeństwo:

Istotnie statystycznie częściej w grupie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (w tym zdarzenia związane z działaniem cytokin i wysypką) oraz w stopniu ≥ 3 (w tym wysypka). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania występowały z porównywalną niską częstością w obydwu grupach.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie tebentafuspu (57%) występowała w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii, podczas etapu zwiększania dawki. Częstość występowania wspomnianych zdarzeń oraz ich nasilenie zmniejszało się wraz z przyjmowaniem kolejnych dawek.

Występowanie wysypki, pod postacią której rozumiane jest występowanie szeregu ściśle zdefiniowanych poszczególnych objawów, zaliczane do zdarzeń niepożądanych może ponadto stanowić surogat aktywności przeciwnowotworowej tebentafuspu. Przewiduje się, że pacjenci, u których wystąpiły objawy nazywane „wysypką”, częściej doświadczają korzystnych efektów terapii.

Większość zdarzeń związanych z działaniem cytokin była łagodnego lub umiarkowanego stopnia ciężkości a ich leczenie miało charakter objawowy.

Wnioski

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele – białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.

Tebentafusp otrzymał oznaczenie przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierociego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Obecnie w Polsce, poza tebentafuspem, we wskazaniu C69 (nowotwór złośliwy oka), w tym w C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu chemioterapii w tym m.in. dakarbazyna) – brak jest refundacji immunoterapii w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka.

Wyniki włączonego do niniejszej analizy badania wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność tebentafuspu w bezpośrednim porównaniu do terapii kontrolnej w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w zakresie OS w populacji ITT (istotnie statystycznie niższe o ok. 1/3 ryzyko zgonu w przypadku stosowania tebentafuspu - wyniki dojrzałe) i w populacji RAS (ryzyko zgonu mniejsze o 62% w ramieniu TEB, ale wyniki niedojrzałe). Z kolei w odniesieniu do PFS wykazano istotnie statystycznie niższe o ok. 1/4 ryzyko progresji lub zgonu w przypadku stosowania tebentafuspu. Korzyść kliniczna w postaci wydłużenia życia jest większa niż korzyść wynikająca z czasu bez progresji choroby, co może być związane ze zmianami w mikrośrodowisku guza spowodowanymi działaniem tebentafuspu. W związku z czym znaczące korzyści kliniczne mogą być obserwowane po wystąpieniu progresji choroby (NICE 2022).

Obserwowana jakość życia, pomimo większej częstości występowania zdarzeń niepożądanych na początku leczenia tebentafuspem, nie uległa pogorszeniu względem leczenia standardowego, co świadczy o ich niewielkim znaczeniu dla chorego.

Profil bezpieczeństwa tebentafuspu okazał się być zgodny z mechanizmem jego działania (przewidywanym na początku badania). Akceptowalny profil bezpieczeństwa tebentafuspu znajduje również potwierdzenie w odsetku chorych przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią – zaobserwowano, że mniejszy odsetek chorych w grupie tebentafuspu przerywał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią². Zdarzenia niepożądane występowały głównie na początkowym etapie zwiększania dawki tebentafuspu). Występowanie wysypki, pod postacią której rozumiane jest występowanie szeregu ściśle zdefiniowanych poszczególnych objawów, może ponadto stanowić surogat aktywności przeciwnowotworowej tebentafuspu. Przewiduje się, że pacjenci, u których wystąpiły objawy nazywane „wysypką”, częściej doświadczają korzystnych efektów terapii. W trakcie przebiegu badania nie odnotowano ponadto zgonów związanych z leczeniem tebentafuspem.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych opartych na powyższym badaniu RCT i badania dotyczącego oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki niniejszej analizy.

Finansowania ze środków publicznych tebentafuspu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o obiecującej skuteczności, dedykowanej leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanego leczenia, poza tebentafuspem, dla tak specyficznie zawężonej populacji chorych. Stosowanie **tebentafuspu** w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **zalecane jest z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** przez różne towarzystwa kliniczne (w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone) – kategoria IA wg NCCN 2026 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024 (patrz rozdz.

² Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

2.1.7 w Analizie problemu decyzyjnego), co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością.

Słowa kluczowe

Tebentafuspu, Kimmtrak®, czerniak błony naczyniowej oka, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest obecnie jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (zob. rozdz. 2.1.7 Analizy problemu decyzyjnego), w leczeniu przerzutowego UM – poza tebentafusem – brak jest terapii, które w sposób jednoznaczny i spójny wykazałyby poprawę wyników klinicznych (NCCN 2026, KMO 2024, NICE 2025). Postępowanie ma w dużej mierze charakter eksperymentalny, a rekomendowanym podejściem jest udział pacjentów w badaniach klinicznych (NCCN 2026, NCI 2025, CCA 2024).

Obecnie w Polsce, poza tebentafusem, we wskazaniu C69 (nowotwór złośliwy oka), w tym w C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu chemioterapii w tym m.in. dakarbazyna) – brak jest refundacji immunoterapii w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immuno-onkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w monoterapii wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest obecnie jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo)
Interwencja (I)	Tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii
Komparator (C)	Chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie bez progresji choroby (PFS); • najlepsza odpowiedź całkowita (BOR): ○ odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR; zdefiniowana jako odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR)); ○ choroba stabilna (SD); ○ progresja choroby (PD); ○ współczynnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako CR lub PR, lub SD (choroba stabilna) $\geq 12/24$ tyg.; • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); • jakość życia; Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE; w tym stopnia ≥ 3.) - łącznie i poszczególne; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania łącznie; • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE) łącznie.
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną,

Kryterium	Charakterystyka
	• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); sTEAE - ciężkie TEAE (ang. *serious TEAE*).

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Czerniak błony naczyniowej oka, zdecydowanie najczęstszy pierwotny złośliwy nowotwór wewnątrzgałkowy u dorosłych, wykazuje duże zróżnicowanie częstości występowania w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego i szerokości geograficznej (Rantala 2022). Zapadalność na czerniaka błony naczyniowej oka wynosi 5-10 na 1 mln na rok³ (NCCN 2026; 7,0 [95%CI: 6,9; 7,2] na 1 mln wg europejskiej bazy danych RARECARENet) – jest to zatem choroba rzadka (<60 na 1 mln chorych; RARECARENet).

Mediana wieku, w którym diagnozowany jest czerniak błony naczyniowej oka wynosi 63 lata (zakres 3-99 lata; dane dla USA wg *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [SEER]* z lat 1975-2016; Radivoyevitch 2021). Szczyt zachorowań przypada jednakże między 70 a 79 r.ż. (Krantz 2017).

Zapadalność na UM w Europie maleje z północy na południe. Wskaźniki zapadalności wynoszą od 2 na milion w Hiszpanii i południowych Włoszech, w przybliżeniu 4 do 5 na milion we Francji, Szwajcarii i Niemczech do powyżej 6 na milion w Wielkiej Brytanii i powyżej 8 na milion w Norwegii i Danii (Virgili 2007). Cześć występowania w Europie i zapadalność na pierwotnego UM podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 2. Szacowana zapadalność oraz 2-, 3- i 5-letnie występowanie czerniaka błony naczyniowej oka w Europie (Virgili 2007).

Kraj	Okres	Liczba pacjentów ^a	Zapadalność na milion (95% CI) ^b	Średni wiek podczas diagnozy (w latach)	Źródło
Irlandia ^c	2010-2015	253	9,5 (8,4-10,7)	61,7 (SD, 13,9)	Baily 2018
Anglia	2006-2010	NR	9,59	NR	ONS
Europa	1995-2002	4097	5,09 (SE-0,08) ^e	NR	Mallone 2012
Europa ^f	2008 (1995-2002)	NR	Całkowita: 5,1 (4,9-5,3) Europa południowa: 3,1 (2,9-3,4)	NR	Gatta 2011

³ Od 0,1 do 8,6 na milion wg Rantala 2022.

Kraj	Okres	Liczba pacjentów ^a	Zapadalność na milion (95% CI) ^b	Średni wiek podczas diagnozy (w latach)	Źródło
			Europa północna: 5,8 (5,4-6,3)		
Holandia ^g	2003-2006	373	Mężczyźni: 10,67 Kobiety: 8,19	62 (54-72) mediana	Koomen 2010
Szkocja	1994-2008	536	6	NR	Nalagatla 2021
Europa ^h	1983-1997	NR	NR	NR	Stang 2005
Hiszpania (najniższa) ⁱ	1991-1997	56	Mężczyźni: 4,0 Kobiety: 3,0		
Dania (najwyższa)	1978-1999	413	Mężczyźni: 10,8 Kobiety: 10,2		
Dania ^j	1988-1992	262	Mężczyźni: 7,0 Kobiety: 6,1	64 (1988-1997)	Isager 2005
	1993-1997	323	Mężczyźni: 8,5 Kobiety: 7,5		
Szwecja ^k	1998	2997	Mężczyźni: 9,3 (6,7-12,7) Kobiety: 9,7 (7,0-13,0)	NR	Bergman 2002
Finlandia	1983-1994	371	6,1 (5,5-6,8)	NR	Virgili 2007
Islandia	1983-1994	16	6,3 (3,1-9,5)		
Norwegia	1983-1994	473	8,4 (7,6-9,2)		
Francja (najwyższa) ^l	1983-1994	32	4,8 (3,1-6,5)		
Włochy (najwyższa) ^m	1983-1994	43	3,7 (2,6-4,9)		
Szwajcaria	1983-1994	22	4,7 (2,7-6,7)		
Niemcy	2009-2015	3654	6,41	NR	Alfaar 2021
Stany Zjednoczone ⁿ	2009-2015	4070	5,1 (4,7-5,4) 5,2 (5,0-5,4)	62 (mediana)	Aronow 2017 Singh 2011
	2010-2015	2631	4,637 (4,458-4,821)	60-80 lat	Xu 2020

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NR - nie raportowano (ang. *not reported*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); ^azdiagnozowane przypadki pierwotnego UM; ^bsumaryczna częstość występowania, o ile nie zaznaczono, że jest inaczej; ^csurowy współczynnik zachorowalności standaryzowany wiekiem obliczony przy użyciu wskaźników specyficznych dla wieku ważonych standardową populacją europejską z 1976 r.; ^draport za rok 2017 urzędu statystycznego w Wielkiej Brytanii, kod C69.3 i C69.4; ^esurowy współczynnik występowania; ^fkraje włączone do bazy RARECARE: Austria, Belgia, Anglia, Francja, Niemcy, Islandia, Włochy, Malta, Północna Irlandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Republika Irlandii, Szkocja, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Holandia, Walia; lata wykorzystane do obliczeń za 2008 r. podano w nawiasach; przedstawiono surowe współczynniki zachorowalności; ^gczerniak oka, skorygowany o wiek zgodnie z populacją standardową Europy; mediana wieku dla diagnozy przedstawiona dla 25 do 75 percentyla; ^hsurowe współczynniki zachorowalności; ⁱHiszpania, prowincja Tarragona; ^jdane jedynie dla okresu od 1988 do 1997 standaryzowane wiekiem dla standardowej populacji światowej; ^kskorygowana wiekiem częstość występowania dla roku 1998; ^lFrancja, Calvados; ^mWłochy, prowincja Varese; ⁿUS amerykańska analiza przeprowadzona z użyciem bazy danych nadzoru, epidemiologii i wyników końcowych [ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*].

W USA ogólna częstość występowania (zapadalność) czerniaka błony naczyniowej oka wynosiła 4,637 na milion⁴ (95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] wyniósł 4,458-4,821), w tym kobiety miały znacznie niższą częstość występowania (4,076 na milion, współczynnik zapadalności 0,768 [95%CI: 0,710; 0,832]; z zauważalnymi różnicami w odniesieniu do wieku, rasy, pochodzenia i lateralizacji; dane SEER z lat 2010-2015; Xu 2020⁵). Średnia zapadalność skorygowana o wiek wyniosła 5,6 na milion [95%CI: 5,5; 5,7]. U mężczyzn stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania skorygowaną względem wieku, wynoszącą 6,3 na milion osób [95%CI: 6,1; 6,6] w porównaniu do kobiet, których średnia częstość występowania skorygowana względem wieku wyniosła 5,0 [95%CI: 4,8; 5,2] (dane SEER z lat 1975-2020; Weinberger 2024).

Każdego roku w Wielkiej Brytanii rozpoznaje się około 600 nowych przypadków czerniaka błony naczyniowej oka, co czyni go rzadkim nowotworem (OcuMel UK).

W Anglii w 2019 roku odnotowano 524 rejestracji nowo rozpoznanego raka naczyniówki (kod ICD-10 C69.3; współczynnik zapadalności/zachorowalności wyniósł 0,8 [niestandaryzowany i standaryzowany] na 100 000 osób u kobiet i 1,0 [niewystandaryzowany]-1,1 [standaryzowany na wiek] na 100 000 osób u mężczyzn) i 79 rejestracji nowotworu ciała rzęskowego (kod ICD-10 C69.4; współczynnik zapadalności wyniósł 0,2 u kobiet i 0,1 u mężczyzn). Całkowita liczba nowotworów oka określonych kodem ICD-10 C69 wyniosła 779 (w tym kody C69.3 i C69.4a liczba zgonów z ich powodów – 111 (współczynnik umieralności wyniósł 0,2 na 100 000 osób; u kobiet i u mężczyzn; CRS 2019).

W Brazylii w okresie 16 lat (2000-2016) zgodnie ze zgłoszeniami bazy szpitalnej (*the Brazilian Hospital Based Cancer Registries*) raportowano 2166 przypadków czerniaka błony naczyniowej oka (UM) – 1440 (66,5%) naczyniówki (C69.3) oraz 342 (15,8%) ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4) – pozostałe 384 (17,7%) przypadki zostały sklasyfikowane jako czerniak błony naczyniowej oka nieokreślony. Czerniak błony naczyniowej oka stanowił 5,4% łącznych przypadków czerniaka i 89,4% czerniaków oka. Zaobserwowano wyższą częstość występowania UM u kobiet (1139 przypadków, 52,6%) niż u mężczyzn (1027 przypadków, 47,4%). Rozkład wieku ujawnił 1411 przypadków (65,1%) w grupie między 41 a 69 rokiem życia. Łącznie 429 (19,8%) pacjentów zostało sklasyfikowanych jako choroba w początkowym

⁴ Podawana jest również wartość 5,1 (lub ok. 5) przypadków na mln osób na rok (Alfaar 2020; Krantz 2017).

⁵ U mężczyzn zapadalność jest o 30% wyższa niż u kobiet (Krantz 2017).

stadium (stadium I lub II), a 334 (15,4%) jako choroba zaawansowana (przerzuty regionalne lub odległe) (Lucena 2020).

U około 47% pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01 (NICE final scope).

Brak jest danych epidemiologicznych polskich dotyczących czerniaka błony naczyniowej oka poza danymi na temat refundowanego od lipca 2024 r. tebentafuspu, który w 2024 r. otrzymało 19 pacjentów (zrefundowano w tym okresie 77 fiolek) a w I połowie 2025 r. 47 pacjentów (397 fiolek; Uchwały Rady NFZ). Zgodnie z protokołami z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka w okresie od 01.07.2024 do 10.12.2024 do Zespołu Koordynującego wpłynęło 19 wniosków w sprawie kwalifikacji pacjentów do terapii tebentafuspem w ramach programu lekowego (wszystkie pozytywnie zaopiniowane - posiedzenie z dn. 10.12.2024) a w okresie od 11.12.2024 do 11.03.2025 - 20 wniosków (z czego pozytywnie zaopiniowano 19 a jeden pozostał do rozpatrzenia - posiedzenie z dn. 10.12.2024) (Protokoły NFZ).

Ponadto dostępne są opublikowane dane z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence/ real-world data*, RWE/ RWD) na ten temat. W programie wczesnego dostępu do tebentafuspu u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka uczestniczyło łącznie 182 pacjentów leczonych w czterech ośrodkach eksperckich EURACAN. Jednak 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia tebentafuspem, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby. Ze 175 pacjentów z mUM (w tym 73% nie było wcześniej leczonych terapią systemową, 13% otrzymało wcześniej jedną linię leczenia systemowego, 10% dwie a pozostali trzy lub więcej), którzy rozpoczęli leczenie między majem 2021 a majem 2023 roku w czterech ośrodkach 75 pacjentów pochodziło z Paryża, 43 pacjentów z Warszawy, 33 pacjentów z Lejdy i 24 pacjentów z Brukseli (EURACAN 2025).

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka. Stu trzydziestu dwóch pacjentów leczono wyłącznie chemioterapią, kilku pacjentów otrzymało immunoterapię lub terapię celowaną, a **około 50 otrzymało tebentafusp** w badaniach klinicznych i programach rozszerzonego dostępu w różnych liniach leczenia, z chemioterapią lub bez w innych liniach leczenia (42 pacjentów było leczonych tebentafuspem w ramach programu rozszerzonego dostępu). Sześćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało 1 linię chemioterapii systemowej, 33 pacjentów 2 linie, 20 pacjentów 3 linie, 11 pacjentów 4 linie i 1 pacjent 6 linii. Średnia liczba schematów chemioterapii wynosiła 2 (Rutkowski 2024).

W bazie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dostępne są dane epidemiologiczne dla całego kodu ICD-10 C69, tj. nowotworów złośliwych oka (patrz tabela poniżej).

Tab. 3. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe oka (C69) w Polsce w 2023 r. (KRN raporty).

Parametr	Liczba przypadków	ASW	ASE	Współczynnik surowy
Zachorowania	397	0,66	1,05	1,05
- kobiety	217	0,67	1,04	1,11
- mężczyźni	180	0,64	1,06	0,99

Parametr	Liczba przypadków	ASW	ASE	Współczynnik surowy
Zgony	111	0,12	0,30	0,29
- kobiety	54	0,10	0,25	0,28
- mężczyźni	57	0,15	0,38	0,31

ASE - współczynnik standaryzowany wg wieku standardowej populacji Europy (ang. *European Standard Population*); ASW - współczynnik standaryzowany wg wieku standardowej populacji świata (ang. *Age Standardized World*).

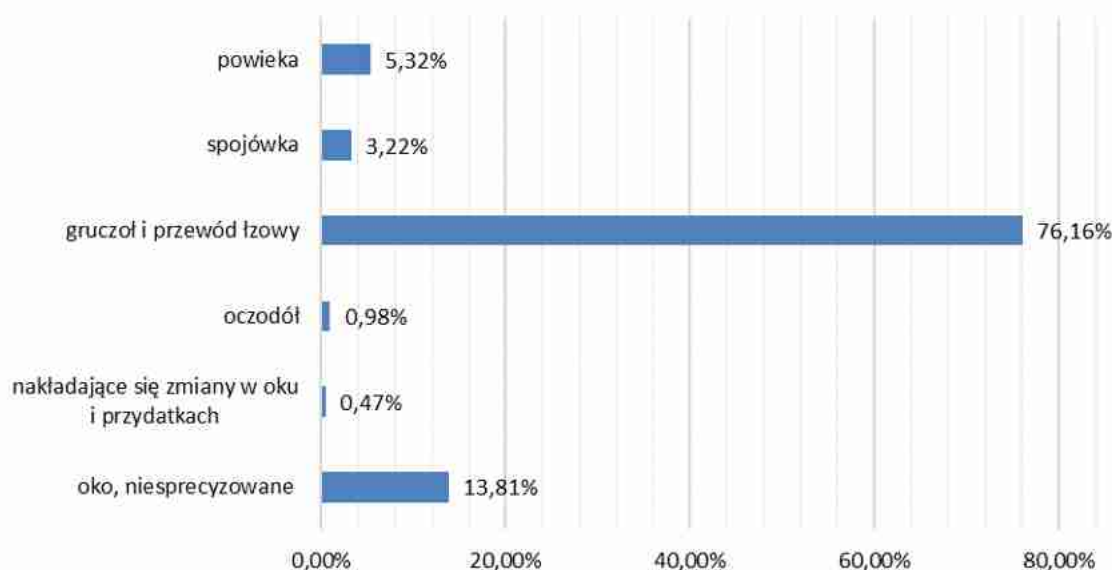
Niedawno opublikowano badanie zachorowalności i przeżycia dla czerniaka oka (OM) w latach 2010-2017 w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów jak i Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) jako część projektu Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie chorób oka i okolic – Nowak 2022. Wśród chorych z kodami ICD-10 odpowiadającymi nowotworom oka (C43.1 i C69) czerniaki oka zidentyfikowano za pomocą kodów ICD-O-3 872-877. Łącznie w okresie od 1 stycznia 2010 r. do 31 grudnia 2017 r. w Polsce zidentyfikowano 2143 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (OM) – patrz tabela poniżej. Średnia częstość występowania czerniaka gałki ocznej wynosiła 8,76/1 000 000 osobolat. Najniższą zapadalność zaobserwowano w grupie wiekowej 19-29 lat (1,17/1 000 000 osobolat), a najwyższą w grupie powyżej 70. roku życia (22,88/1 000 000 osobolat). Nie było statystycznie istotnych trendów we współczynnikach zapadalności w okresie badania. Lokalizację czerniaka oka przedstawiono na poniższym wykresie. Najczęściej diagnozowano **czerniaka błony naczyniowej oka** (tj. naczyńówki oraz ciała rzęskowego i tęczówki) – u 1632 chorych (76,16% OM). Ogólna częstość występowania **czerniaka błony naczyniowej oka**, powiek i czerniaka spojówki wyniosła odpowiednio 6,67/1 000 000, 0,47/1 000 000 i 0,28/1 000 000 osobolat. Średni wiek w momencie rozpoznania OM wynosił 62,73 ±14,43 roku. 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wyniosło 60,76% – wyższe ryzyko zgonu było związane z płcią męską (HR = 1,2959), starszym wiekiem w momencie rozpoznania (HR = 1,0379), leczeniem chemioterapią (HR = 1,6774), przerzutami (HR = 1,5716), przerostem lokoregionalnym (HR = 1,5936) i ogólnoustrojowym rozprzestrzenianiem się guza (HR = 3,9872), w porównaniu z rakiem in situ. Ryzyko zgonu zostało zmniejszone przez leczenie radioterapią (HR = 0,6645). Zgodnie z wnioskami z przeprowadzonej analizy, częstość zachorowań na czerniaka gałki ocznej w Polsce mieści się w średnim zakresie światowym, a 5-letnie OS jest stosunkowo niskie (Nowak 2022).

Tab. 4. Zachorowalność na czerniaka gałki ocznej wśród dorosłych Polaków w latach 2010-2017 (Nowak 2022).

Rok	Liczba przypadków	Zachorowalność*/100 000 osobolat	Odsetek kobiet, %
2010	261	8,63	53,26
2011	261	8,58	54,41
2012	275	9,01	51,27
2013	189	6,18	58,20
2014	206	6,71	52,91
2015	271	8,83	55,35
2016	289	9,40	52,60
2017	391	12,72	52,43
ŁĄCZNIE	2143	8,76	53,57

* standaryzowana wiekowo.

Rys. 1. Lokalizacja czerniaka oka u dorosłych chorych w Polsce w latach 2010-2017 (Nowak 2022).



2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ).⁶ Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym): carboplatinum (ogólnie w C69 - nowotwór złośliwy oka), cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum⁷.

⁶ Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) dostępny jest również program leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) (Załącznik B.59. do Obwieszczenia MZ). Schorzenie to nie dotyczy jednak czerniaka błony naczyniowej oka, tj. naczyniówki (C69.3) oraz ciała rzęskowego i tęczówki (C69.4).

⁷ Finansowanie temozolomidu dotyczy tylko chorób oznaczonych kodami C69.2 (siatkówka) i C69.6 (oczdół) i to u dzieci do 18 roku życia.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie tebentafuspu w monoterapii oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo).

Interwencja:

- tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii.

Komparatory:

- chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

[REDAKCE]

[REDAKCE]. Koszyk terapii standardowych (niezależnie od jego składu), może być traktowany jako homogeniczny komparator - komparator zagregowany. Podobnie w kontekście leczenia skojarzonymi schematami terapeutycznym i monoterapią, należy przyjąć podobny efekt terapeutyczny. Stąd definicja komparatora odpowiada szeroko rozumianej terapii standardowej, a nie konkretnej opcji terapeutycznej.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- najlepsza odpowiedź całkowita (BOR):
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR; zdefiniowana jako odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR));
 - choroba stabilna (SD);
 - progresja choroby (PD);
 - współczynnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako CR lub PR, lub SD (choroba stabilna) ≥ 12 tyg.;

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR);
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE; w tym stopnia ≥ 3 .) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania łącznie;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE) łącznie.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie tebentafuspu w zdefiniowanej powyżej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tebentafuspu w zdefiniowanej powyżej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Ponadto, dla włączonych badań pierwotnych włączono dodatkowo opublikowane raporty organizacji rejestracyjnych, HTA w celu ewentualnego uzupełnienia wyników o nieraportowane PK lub inne daty odcięcia niż w publikacjach z badania.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);

- doniesienia konferencyjne, chyba że przedstawiają istotne uzupełniające wyniki do publikacji z badań włączonych (jak wyniki analizowanych PK w innych datach odcięcia);
- badania dotyczące sekwencji leczenia lub tebentafuspu w terapii skojarzonej;
- wyniki w specyficznych podgrupach (np. z wysypką lub bez);
- badania biomarkerów choroby czy wskaźników prognostycznych;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia tebentafuspem,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska;
- badania, w których liczebność populacji chorych leczonych tebentafuspem była mniejsza niż 20;
- dla opracowania typu analiza zbiorcza (ang. *pooled analysis*, na danych jednostkowych chorych) analiza różnych badań, w tym niespełniających kryteriów włączenia.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla tebentafuspu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 06.03.2026 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 06.03.2026 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 06.03.2026 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 06.03.2026 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (rekommendacje opublikowane do dnia 06.03.2026 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;

- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 06.03.2026 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną tebentafuspu w monoterapii zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla tebentafuspu wprowadzono ograniczenia dotyczące choroby. Ze względu na małą liczbę trafień nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora.

Jednostki chorobowej w strategiach nie ograniczono do postaci nieoperacyjnej lub przerzutowej. Nie uwzględniono również ograniczenia dotyczącego dodatniego wyniku HLA-A*02:01.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), data odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Uveal melanoma [mesh]	2 479
#2	Uveal melanoma [tw]	6 367
#3	Choroidal [tw]	34 910
#4	Ciliary body [tw]	12 144
#5	Iris [tw]	32 748
#6	#3 OR #4 OR #5	73 765
#7	Melanoma [tw]	174 212
#8	#6 AND #7	5 546
#9	#1 OR #2 OR #8	10 420
#10*	tebentafusp [nm]	33
#11	tebentafusp [tw]	172
#12	Kimmtrak [tw]	8
#13	#10 OR #11 OR #12	174
#14	#9 AND #13	151

* „tebentafusp” w bazie MESH ma typ „Supplementary Concept” – wyszukiwanie więc prowadzone jest z użyciem „NM” (https://www.nlm.nih.gov/mesh/intro_record_types.html).

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), data odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'uveal melanoma' /exp	13 242
#2	'uveal melanoma'	9 157
#3	'choroidal'	46 006
#4	'Ciliary body'	13 642
#5	'iris'	79 027
#6	#3 OR #4 OR #5	131 283
#7	'melanoma'	303 362
#8	#6 AND #7	8 056
#9	#1 OR #2 OR #8	17 980
#10	'tebentafusp' /exp	506
#11	'tebentafusp'	537
#12	'Kimmtrak'	33
#13	#10 OR #11 OR #12	537
#14	#9 AND #13	376

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy *the Cochrane Library*, data odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Uveal Melanoma] explode all trees	54
#2	Uveal melanoma	310
#3	Choroidal	2 838
#4	Ciliary body	371
#5	Iris	1 919
#6	#3 OR #4 OR #5	4 935
#7	Melanoma	7 557
#8	#6 AND #7	147
#9	#1 OR #2 OR #8	416
#10	tebentafusp	45
#11	Kimmtrak	1
#12	#10 OR #11	45
#13	#9 AND #12	40

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, data odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	tebentafusp	0
#2	Kimmtrak	0
#3	#1 OR #2	0

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011, patrz aneks 13.2).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych () przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza () pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonym systemowo) przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 06.03.2026 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania tebentafuspu w monoterapii w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano trzy opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - raport CADTH (Kanadyjska Agencja Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia, ang. *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) oraz szerokie przeglądy systematyczne Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026. Ponadto zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii”; badanie IMCgp100-202, patrz rozdz. 4.2) i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (EURACAN, patrz rozdz. 7), spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.3.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4

4.1.1 Metodyka

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę opracowań wtórnych włączonych do niniejszej analizy.

Raport CADTH ma na celu pomóc kanadyjskim decydentom w dziedzinie opieki zdrowotnej, pracownikom służby zdrowia, liderom systemów opieki zdrowotnej i decydentom w podejmowaniu świadomych decyzji, a tym samym w poprawie jakości usług opieki zdrowotnej. Jego celem było przeprowadzenie systematycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TEB w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM. W ramach przeprowadzonego przeglądu

systematycznego literatury odnaleziono jedno badanie randomizowane - badanie IMCgp100-202, analogicznie jak w niniejszej analizie (patrz rozdz. 4.2). Ponadto opisano w nim porównanie pośrednie z ipilimumabem + niwolumabem na podstawie meta-analizy sponsora wniosku złożonego do CADTH, co nie stanowi przedmiotu niniejszej analizie i w związku z tym nie zostało tutaj opisane.

Przeglądy systematyczne Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026 dotyczyły dużo szerszego problemu decyzyjnego niż analizowany w niniejszej analizie, zostały jednakże włączone w związku z osobnym opisywaniem wyników z każdego z badań, w tym badania IMCgp100-202 (w badaniu Kleinrok 2026 włączono publikacje Nathan 2021 i Hassel 2023, a w Lanzaforme 2026 – tylko Hassel 2023).

Oceniane punkty końcowe zebrano w Tab. 10 a wyniki skrótowno w rozdz. 4.1.3 (ponieważ wyniki włączonego badania opisane są również w ramach niniejszego przeglądu, tj. w rozdz. 5 i 6.

Tab. 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metodyka	Cel badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania
Raport CADTH	przegląd systematyczny dla TEB (vs IPI, IPI+NIV, NIV, PEM) i uMAIC (vs IPI+NIV)	przeprowadzenie systematycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TEB w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM	MEDLINE All (1946-) via Ovid i Embase (1974-) via Ovid oraz rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov, ICTRP, HCCTD i EUCTR; wstępne wyszukiwanie zakończono 18 maja 2022 r. regularnie aktualizowano (co 2 tyg.) wyszukiwanie do czasu spotkania pERC CADTH 9 listopada 2022 r.; szara literatura została zidentyfikowana poprzez przeszukanie odpowiednich stron internetowych z listy kontrolnej Grey Matters*; przeszukiwano strony internetowe agencji regulacyjnych (FDA i EMA); do wyszukiwania dodatkowych materiałów internetowych wykorzystano wyszukiwarkę Google; ponadto skontaktowano się z producentem leku w celu uzyskania informacji dotyczących niepublikowanych badań	Tak/ tak**/ tak	badanie IMCgp100-202 (dotyczy przeglądu dla TEB; pominięto tutaj badania uwzględnione w MAIC niedotyczącym analizowanego w niniejszej analizie klinicznej problemu decyzyjnego)
Lanzafame 2026	przegląd systematyczny	podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa operacji, radioterapii (RT), technik ablacyjnych, szczepionek,	MEDLINE, the Cochrane Database i EMBASE (brak danych dotyczących daty odcięcia)	Tak [#] / tak ^{##} / tak	Hassel 2023 (pominięto tutaj badania uwzględnione w MAIC niedotyczącym analizowanego w

Badanie	Metodyka	Cel badania	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania
		miejscowej chemioterapii lub immunoterapii i terapii systemowych, takich jak chemioterapie, immunoterapie, leki ukierunkowane, przeciwciała bispecyficzne, koniugaty przeciwciała-lek (ADC) i schematy leczenia skojarzonego w zaawansowanej postaci UM, co zapewni lekarzom kompleksowy przegląd tematu			niniejszej analizie klinicznej problemu decyzyjnego)
Kleinrok 2026	przegląd systematyczny (synteza opisowa ze względu na znaczną heterogeniczność)	podsumowanie dostępnych dowodów klinicznych dotyczących bispecyficznych przeciwciał angażujących limfocyty T (ang. <i>bispecific T-cell engagers</i> , BTCE), terapii adoptywnych (ang. <i>adoptive cell therapy</i> , ACT) i wirusów onkolitycznych (ang. <i>oncolytic viruses</i> , OV).	PubMed/MEDLINE, Scopus i Europe PMC (od 1 stycznia 2010 do 31 maja 2025)	Tak# / tak ### / tak	Hassel 2023 i Nathan 2021 (pominięto tutaj badania uwzględnione w MAIC nie dotyczącym analizowanego w niniejszej analizie klinicznej problemu decyzyjnego)

clinicaltrials.gov - rejestr *the US National Institutes of Health's*; EUCTR - *the European Union Clinical Trials Register*; HCCTD - Health Canada's Clinical Trials Database; ICTRP - *WHO's International Clinical Trials Registry Platform*; pERC - Pan-Kanadyjska Komisja Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych (ang. *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Committee*); uMAIC - niezakotwiczone porównanie pośrednie skorygowane o dopasowanie (ang. *unanchored matching-adjusted indirect comparison*); * A Practical Tool For Searching Health-Related Grey Literature checklist (Grey matters: a practical tool for searching health-related grey literature. Ottawa (ON): CADTH; 2019: <https://www.cadth.ca/grey-matters>. Accessed 2022 Jul 07.); ** 2 recenzentów klinicznych CADTH niezależnie wybrało badania do włączenia do przeglądu na podstawie tytułów i streszczeń, zgodnie z ustalonym protokołem; uzyskano pełne teksty artykułów ze wszystkich cytowań uznanych za potencjalnie istotne przez co najmniej jednego recenzenta; recenzenci niezależnie dokonali ostatecznego wyboru badań do włączenia do przeglądu, a różnice zostały rozwiązane w drodze dyskusji; # zapytania bez liczby trafień; ## po usunięciu duplikatów rekordów pozostałe badania zostały następnie niezależnie przeanalizowane w parach, poprzez przegląd tytułów i abstraktów, zgodnie z predefiniowanymi kryteriami wykluczenia; artykuły uznane za potencjalnie kwalifikujące się do przeglądu zostały poddane ocenie pełnotekstowej, wraz z

dodatkowymi badaniami zidentyfikowanymi poprzez ręczne przeszukiwanie; na koniec autorzy omówili wybrane artykuły, osiągnęli konsensus i zatwierdzili badania uwzględnione w niniejszym przeglądzie; ### dwóch recenzentów niezależnie dokonało selekcji tytułów i abstraktów; pełne teksty artykułów potencjalnie istotnych zostały wyszukane, a decyzje o włączeniu do publikacji podjęto na zasadzie konsensusu; rozbieżności zostały wyjaśnione w drodze konsultacji z trzecim recenzentem; dwóch niezależnych recenzentów przeprowadziło screening, ekstrakcję danych i ocenę ryzyka błędu.

Tab. 10. Kryteria włączenia badań do odnalezionych opracowań wtórnych.

Opracowanie wtórne	Kryteria włączenia badań do opracowania			
	Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
raport CADTH	Dorośli pacjenci z dodatnim HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM	Interwencja: roztwór tebentafuspu (100 mcg/0,5 ml) podawanego w infuzji dożylniej komparatory: ipilimumab+niwolumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab (w MAIC IPI+NIV)	Opublikowane i nieopublikowane badania kliniczne fazy III i IV z randomizacją	Skuteczność: • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • jakość życia (HRQoL) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) • wskaźnik kontroli choroby (DCR) • najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane (AE) • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) • wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (WDAE) • śmiertelność • istotne zdarzenia niepożądane (AE) obejmują zespół uwalniania cytokin (np. gorączkę, niedociśnienie, niedotlenienie, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego,

Opracowanie wtórne	Kryteria włączenia badań do opracowania			
	Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
				zmęczenie, dreszcze, ból głowy) i zdarzenia niepożądane skórne
Lanzafame 2026	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem błony naczyniowej oka	Interwencja: leczenie farmakologiczne (patrz cel badania w tabeli powyżej); komparator: różne podejścia terapeutyczne, w tym chemioterapię, immunoterapię, ADC i przeciwciała bispecyficzne	Pełnotekstowe badania kliniczne, prospektywne i retrospektywne	toksyczność i bezpieczeństwo
Kleinrok 2026	Dorośli (≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym mUM	Każde badanie kliniczne lub analiza z udziałem BTCE (np. tebentafusp), ACT (np. TIL, CAR-T i TCR-T) oraz terapii dożylnych	Badania interwencyjne (fazy I-III), retrospektywne badania kohortowe (np. analiza pacjentów leczonych jedną terapią w jednym ośrodku) lub serie przypadków (≥3 pacjentów).*	Raporty dotyczące skuteczności klinicznej (np. obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), przeżycie bez progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS)) lub bezpieczeństwa (działania niepożądane (AE) stopnia ≥3)

AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*); WDAE - wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. *withdrawal due to adverse event*); * wykluczano badania przedkliniczne/in vitro/wyłącznie na zwierzętach, recenzje, artykuły redakcyjne, komentarze, protokoły i badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów ICI w monoterapii.

4.1.2 Ocena jakości

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Jakość raportu CADTH została oceniona jako **umiarkowana** pomimo braku częściowego spełnienia punktu 2 dotyczącego zarejestrowanego protokołu, w związku z tym, że CADTH przeprowadza raporty według ustalonych zasad⁸. Jakość pozostałych dwóch przeglądów systematycznych została określona jako krytycznie niska.

Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Raport CADTH	Lanzafame 2026	Kleinrok 2026
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak-
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Nie*	Nie	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie**	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak***	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Nie^	Nie	Nie--
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Częściowo tak	Nie
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka	Tak^^	Nie---	Nie

8

https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/Drug_Review_Process/Drug_Reimbursement_Review_Procedures.pdf
[stan na 28.10.2025 r.]

Ocena jakości badań wtórnych	Raport CADTH	Lanzafame 2026	Kleinrok 2026
błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?			
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy ^{^^^}	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy ^{^^^}	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak [#]	Nie	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak ^{##}	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy ^{^^^}	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak ^{###}	Tak	Tak
Ogólna ocena[*]	Umiarkowana	Krytycznie niska	Krytycznie niska

* brak jest informacji o ocenie ryzyka błędu; ** włączono badania randomizowane bez wyjaśnienia; *** przeprowadzono szczegółowe wyszukiwanie, ale brak jest informacji o przeszukiwaniu referencji odnalezionych doniesień (informacja ta dotyczy jedynie przeglądu systematycznego, przeprowadzonego sponsora wniosku skierowanego do CADTH, dla porównania pośredniego, które nie stanowi przedmiotu niniejszej oceny); ^ brak takiej informacji (informacja ta dotyczy jedynie przeglądu systematycznego, przeprowadzonego sponsora wniosku skierowanego do CADTH, dla porównania pośredniego, które nie stanowi przedmiotu niniejszej oceny); ^^ opisowo na str. 19 raportu; ^^^ kryteria niniejszego przeglądu spełnia przegląd systematyczny przeprowadzony przez CADTH a nie porównanie pośrednie przeprowadzone MAIC przez sponsora wniosku skierowanego do CADTH, również przedstawione w raporcie CADTH, ale niestanowiące przedmiotu niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy cel - porównanie z niewłaściwym komparatorem (NIV + IPI); # badanie włączone do przeglądu CADTH to badanie, które oceniono na niskie ryzyko błędu (patrz rozdz. 4.2.2); ## nie dotyczy - włączono jedno badanie, stąd brak jest heterogeniczności; ### CADTH to niezależna organizacja non-profit, otrzymuje fundusze od rządów federalnego, prowincjonalnych i terytorialnych

Kanady, z wyjątkiem Quebecu; ' za krytyczne domeny uznano punkty 4, 7, 9 i 13 (pominięto poza sugerowanymi w rozdz. 13.1 punktami dotyczącymi meta-analizy tu nieocenianej, punkt 2 dotyczący zarejestrowanego protokołu, w związku z tym, że CADTH przeprowadza raporty według ustalonych zasad); - występowanie i rodzaj terapii porównawczej nie miał znaczenia; -- dwóch badaczy prowadziło ekstrakcję, ale brak szczegółów; --- zastosowano skalę NOS do wszystkich włączonych badań, w tym Hassel 2023.

4.1.3 Wyniki

4.1.3.1 CADTH

Do raportu CADTH włączono badanie IMCgp100-202, analogicznie jak w niniejszej analizie (patrz rozdz. 4.2), w związku z czym w niniejszym rozdziale podsumowano skrótowo wyniki tego badania (wyniki włączonego badania opisane są szczegółowo w ramach niniejszego przeglądu, tj. w rozdz. 5 i 6). Wyniki w raporcie CADTH przedstawiono dla dwóch dat odcięcia z badania: 13 października 2020 r. i 12 sierpnia 2021 r.

Przeżycie całkowite

W analizie z 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 miesiąca) mediana OS w populacji RAS wynosiła 27,4 miesiąca (95% przedział ufności [CI], 20,2 do nieokreślony [NR]) w grupie leczonej tebentafuspem i 16,0 miesiąca (95% CI, 9,7 do 18,4) w grupie komparatora; HR=0,38 (95% CI, 0,25 do 0,56), $p < 0,0001$ – wynik na korzyść tebentafuspu. Mediana OS w analizie ITT wynosiła 21,7 miesiąca (95% CI, 18,6 do 28,6) w grupie leczonej tebentafuspem i 16,0 miesiąca (95% CI, 9,7 do 18,4) w grupie kontrolnej; HR=0,51 (95% CI, 0,37 do 0,71), $p < 0,0001$ – wynik na korzyść tebentafuspu. Wyniki nieformalnej, zaktualizowanej analizy OS były zgodne z wynikami pierwszej analizy tymczasowej.

Przeżycie bez progresji choroby

W końcowej analizie PFS (mediana czasu obserwacji 11,4 miesiąca) mediana PFS w analizie ITT wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI, 3,0 do 5,0) w grupie leczonej tebentafuspem i 2,9 miesiąca (95% CI, 2,8 do 3,0) w grupie kontrolnej; HR = 0,73 (95% CI, 0,58 do 0,94), $p = 0,0139$ – wynik na korzyść tebentafuspu.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Na dzień 13 października 2020 r. zmiana wyniku w skali EORTC QLQ-C30 w porównaniu z wartością wyjściową była ogólnie stabilna i podobna w obu grupach leczenia w większości punktów czasowych dla prawie wszystkich domen. W odniesieniu do skali zmęczenia (wyższe wyniki wskazują na gorsze objawy), różnica w średniej zmianie wyniku w metodzie najmniejszych kwadratów (LS) od wartości wyjściowej na koniec leczenia między grupą leczoną tebentafuspem a grupą kontrolną wynosiła -9,259. Analiza ta nie została skorygowana pod kątem wielokrotnych porównań.

Średnia wartość wyjściowa w wizualnej skali analogowej EQ (VAS) (wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem) wynosiła 81,0 (SD = 16,4) w grupie leczonej tebentafuspem i 80,4 (SD = 18,3) w grupie kontroli. Średnia zmiana w porównaniu z wartością wyjściową na koniec leczenia wynosiła -10,1 (SD = 22,53) w grupie leczonej tebentafuspem i -11,7 (SD = 21,40) w grupie komparatora. Różnica między grupami nie została poddana testom statystycznym.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Na dzień odcięcia danych, 12 sierpnia 2021 r., u 26 (10,3%) pacjentów leczonych tebentafusem i 6 (4,76%) pacjentów w grupie komparatora osiągnięto odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR). Wśród tych pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 9,9 miesiąca (95% CI, 5,6 do 22,1) w grupie leczonej tebentafusem i 9,7 miesiąca (95% CI, 2,7 do NR) w grupie leczonej komparatorem. Różnica między grupami nie została poddana analizie statystycznej.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi

W głównej analizie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) (na dzień odcięcia danych 12 sierpnia 2021 r.) ORR w zbiorze analizy ITT wynosił 10,3% (95% CI, 6,9% do 14,8%) w grupie leczonej tebentafusem i 4,8% (95% CI, 1,8% do 10,1%) w grupie komparatora, co odpowiadało ilorazowi szans (OR) 2,26 (95% CI, 0,91 do 5,61) i wartości $p = 0,684$. Ze względu na niedokładność, wyniki dotyczące ORR są niejednoznaczne.

Wskaźnik kontroli choroby

Na dzień 12 sierpnia 2021 r., w analizie ITT, wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosił 45,6% (95% CI, 39,4% do 52,0%) w grupie leczonej tebentafusem i 27,0% (95% CI, 19,5% do 35,6%) w grupie komparatora, co odpowiadało ilorazowi szans (OR) wynoszącemu 2,34 (95% CI, 1,45 do 3,76). Analiza ta nie uwzględniała korekty na wielokrotne porównania.

Według danych zebranych do 13 października 2020 r., zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszono u wszystkich pacjentów w grupie leczonej tebentafusem oraz u 94,6% pacjentów w grupie komparatora. Najczęstsze TEAE (TEB vs komparator) to gorączka (76,0% vs 7,2%), świąd (69,0% vs 23,4%), wysypka (55,1% vs 16,2%) i zmęczenie (51,0% vs 35,1%). Ciężkie TEAE zgłoszono u 28,2% pacjentów w grupie leczonej tebentafusem i u 23,1% pacjentów w grupie komparatora. Najczęstszym poważnym TEAE w grupie leczonej tebentafusem był zespół uwalniania cytokin (CRS) (9,8% vs 0,0%). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu TEAE, wyniósł 3,3% w grupie leczonej tebentafusem i 6,6% w grupie komparatora. W badaniu zgłoszono 84 zgony (34,3%) i 57 zgonów (51,4%) odpowiednio w grupie leczonej tebentafusem i w grupie komparatora. Większość zgonów w obu grupach przypisano progresji choroby.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił CRS (lub objawy związane z CRS) oraz objawy dermatologiczne, był znacznie wyższy w grupie leczonej tebentafusem niż w grupie komparatora. Najczęstsze istotne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia (30% lub więcej) to gorączka, świąd, wysypka, zmęczenie, nudności, dreszcze, niedociśnienie, suchość skóry, ból głowy i wysypka plamisto-grudkowa, z których większość miała stopień 1 lub 2.

Tab. 12. Raport CADTH - wyniki oceny skuteczności.

		Data odcięcia: 13 października 2020 r.		Data odcięcia: 12 sierpnia 2021 r.	
Punkt końcowy		TEB (N=252)	Kontrola (N=126)	TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
OS w populacji ITT	mediana, mies. [95%CI]	21,7 [18,6; 28,6]	16,0 [9,7; 18,4]	21,7 [19,1; 26,0]	16,7 [11,8; 19,3]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,51 [0,37; 0,71], $p < 0,001$		0,58 [0,44; 0,77], $p = 0,0001$	

		Data odcięcia: 13 października 2020 r.		Data odcięcia: 12 sierpnia 2021 r.	
Punkt końcowy		TEB (N=252)	Kontrola (N=126)	TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
	zgony, n (%)	87 (35)	63 (50)	127 (50)	79 (63)
OS w populacji RAS	mediana, mies. [95%CI]	27,4 [20,2; nr]	16,0 [9,7; 18,4]	nr	nr
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,38 [0,25; 0,56], p<0,0001		nr	
	zgony, n (%)	43 (29), N=149	63 (50) N=149	nr	nr
PFS	mediana, mies. [95%CI]	3,3 [3,0; 5,0]	2,9 [2,8; 3,0]	nr	nr
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,73 [0,58; 0,94], p=0,0139		nr	
	PFS, n (%)	198 (79)	97 (77)	nr	nr
Wynik EQ VAS na początku badania	średnia (SD)	81,0 (16,4), N=194	80,4 (18,3), N=78	nr	nr
Zmiana wyniku EQ VAS w stosunku do wartości początkowej					
Cykl 3, dzień 1	średnia (SD)	0,4 (14,69), N=136	-0,8 (14,28), N=45	nr	nr
Cykl 9, dzień 11	średnia (SD)	-0,9 (19,81), N=71	-3,3 (13,30), N=14	nr	nr
Cykl 17, dzień 1	średnia (SD)	-10,2 (20,93), N=22	-8,5 (33,82), N=6	nr	nr
Koniec leczenia	średnia (SD)	-10,1 (22,53), N=95	-11,7 (21,40), N=45	nr	nr

Tab. 13. Raport CADTH - wyniki oceny bezpieczeństwa.

		Data odcięcia: 13 października 2020 r.			
Punkt końcowy		TEB (N=252)	Kontrola (N=126)	TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
TEAE*		Wszystkich stopni		Stopnia ≥3	
Pacjenci z ≥ 1 TEAE		245 (100,0)	105 (94,6)	133 (54,3)	40 (36,0)
Pacjenci z ≥ 1 ciężkim TEAE		69 (28,2)	26 (23,4)	nr	nr
Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu TEAE**		8 (3,3)	7 (6,3)	nr	nr

* poszczególne TEAE patrz tabela 3 w raporcie CADTH na str. 18; ** wszystkie te przerwania to zgony.

Zgodnie z wnioskami CADTH, w kluczowym badaniu fazy III tebentafusp wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z terapią wybraną przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab, dakarbazyna) u dorosłych pacjentów z przerzutowym czerniakiem błon śluzowych (mUM) z dodatnim statusem HLA-A*02:01, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej terapii w leczeniu przerzutów. Tebentafusp doprowadził do statystycznie istotnej poprawy w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS), ale nie w zakresie odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR), chociaż te wyniki mają ograniczone znaczenie kliniczne w leczeniu mUM, zgodnie z opinią eksperta klinicznego konsultowanego przez CADTH. Analizy innych

drugorzędowych punktów końcowych wykazały wyniki na korzyść tebentafuspu (DCR) lub wyniki porównywalne między ramionami leczenia (DOR, HRQoL), ale nie można wyciągnąć żadnych wniosków ze względu na brak testów statystycznych lub kontroli wielokrotnych porównań.

Na podstawie przedstawionej oceny wydano pozytywną decyzję refundacyjną⁹ (patrz Analiza problemu decyzyjnego rozdz. 3.2.4).

4.1.3.2 Lanzafame 2026 i Kleinrok 2026

Do raportów Lanzafame 2026 i Kleinrok 2026 włączono m.in. badanie IMCgp100-202, analogicznie jak w niniejszej analizie (patrz rozdz. 4.2) w postaci publikacji Hassel 2023 w przypadku Lanzafame 2026 oraz Nathan 2021 i Hassel 2023 w przypadku Kleinrok 2026. Wyniki dla badania IMCgp100-202 przytoczone w tych opracowaniach zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 14. Raport Lanzafame 2026 i Kleinrok 2026 - wyniki dla TEB z badania IMCgp100-202.

	Kleinrok 2026		Lanzafame 2026
Ocena	Nathan 2021	Hassel 2023	Hassel 2023
Skuteczności	1-roczone OS: 73% TEB vs. 59% kontrola 6-miesięczne PFS: 31% TEB vs. 19% kontrola. HR dla zgonu: 0,51 [95%CI: 0,37-0,71], p<0,001 (tebentafusp lepszy niż ICI/chemioterapia) HR dla progresji lub zgonu 0,73 [95%CI: 0,58-0,95], p=0,01	OS: 21,6 mies. TEB vs. 16,9 mies. kontrola 3-letnie OS: 27% vs. 18%	Mediana OS: 21,6 miesiąca w TEB i 16,9 w kontroli (HR= 0,68; [95% CI: 0,54-0,87])
Bezpieczeństwa	ZN dowolnego stopnia wystąpiły u prawie wszystkich uczestników i obejmowały gorączkę (76%), dreszcze (47%), niedociśnienie (38%), wysypkę (83%), świąd (69%) i rumień (23%). ZN związane z leczeniem stopnia 3-4 (TRAE) były częstsze w przypadku TEB i rzadko prowadziły do trwałego przerwania leczenia. Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych z leczeniem. CRS wystąpił u 89% pacjentów leczonych TEB, głównie stopnia 1-2 (88%), ograniczony do	Częste działania niepożądane w TEB: wysypka (83%), gorączka (76%), świąd (70%), niedociśnienie (38%), występujące głównie we wczesnej fazie leczenia (osiągając szczyt w ciągu pierwszych czterech tygodni dawkowania, a następnie zmniejszając zarówno częstość, jak i nasilenie). 2% pacjentów w TEB przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Długoterminowy profil bezpieczeństwa w badaniu Hassel 2023 pozostał przewidywalny i możliwy do opanowania, bez pojawienia się nowych zdarzeń	-

⁹ <https://www.cda-amc.ca/tebentafusp> [stan na 28.10.2025 r.].

	Kleinrok 2026		Lanzafame 2026
Ocena	Nathan 2021	Hassel 2023	Hassel 2023
	pierwszych trzech wlewów i skutecznie leczony lekami przeciwgorączkowymi, płynami i/lub kortykosteroidami bez obowiązkowej profilaktyki. Co istotne, częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zmniejszyły się po początkowej, 4-tygodniowej fazie eskalacji dawki, co umożliwiło podawanie leku w warunkach ambulatoryjnych od 4. tygodnia. U 29% pacjentów zaobserwowano powstawanie przeciwciał przeciwko tebentafuspowi, bez zauważalnego wpływu na ekspozycję na lek, ryzyko nadwrażliwości ani na całkowite przeżycie.	toksycznych wykraczających poza te opisane w analizie pierwotnej. Zdarzenia związane z leczeniem stopnia 3-4 wystąpiły u 47% pacjentów, głównie z powodu ciężkiej wysypki (19%) i izolowanych podwyższonych laboratoryjnych aktywności enzymów wątrobowych, takich jak aminotransferaza asparaginianowa (6%). CRS rozpoznany post hoc, występował często (89%), ale głównie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (stopnie 1-2 u 88%); epizody stopnia 3 występowały rzadko (1%) i ograniczały się do fazy indukcji. Po sześciu miesiącach nowe toksyczności wysokiego stopnia występowały rzadko i ograniczały się głównie do przemijających nieprawidłowości biochemicznych zbiegających się z progresją choroby.	
Wnioski	Kluczowe badanie fazy III tebentafuspu – analizowane po 12 miesiącach (Nathan 2021) i 36 miesiącach (Hassel 2023) wydłużyło medianę całkowitego przeżycia (OS) z 16,9 do 21,6 miesięcy (HR 0,68 [95%CI: 0,54-0,87]) i wydłużyło roczne OS z 59% do 73%, pomimo niewielkich obiektywnego wskaźnika odpowiedzi (ORR 5-12%) i mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS 2,8-4,6 miesięcy). Lek był generalnie dobrze tolerowany. TEB wiązał się z wyraźnym, przeważnie niskiego stopnia profilem toksyczności, charakteryzującym się zdarzeniami zależnymi od cytokin i skóry. Chociaż tebentafusp wywołuje częste działania niepożądane o podłożu immunologicznym, występują one zazwyczaj wcześnie, są łatwe do opanowania i rzadko prowadzą do przerwania leczenia, co potwierdza jego tolerancję w przypadku mUM.		Brak dedykowanych wniosków

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonym systemowo).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii”) – badanie IMCgp100-202. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu. Ponadto zidentyfikowano trzy opracowania wtórne (raport CADTH, Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026, patrz rozdz. 4.1) i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (EURACAN, patrz rozdz. 7), spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

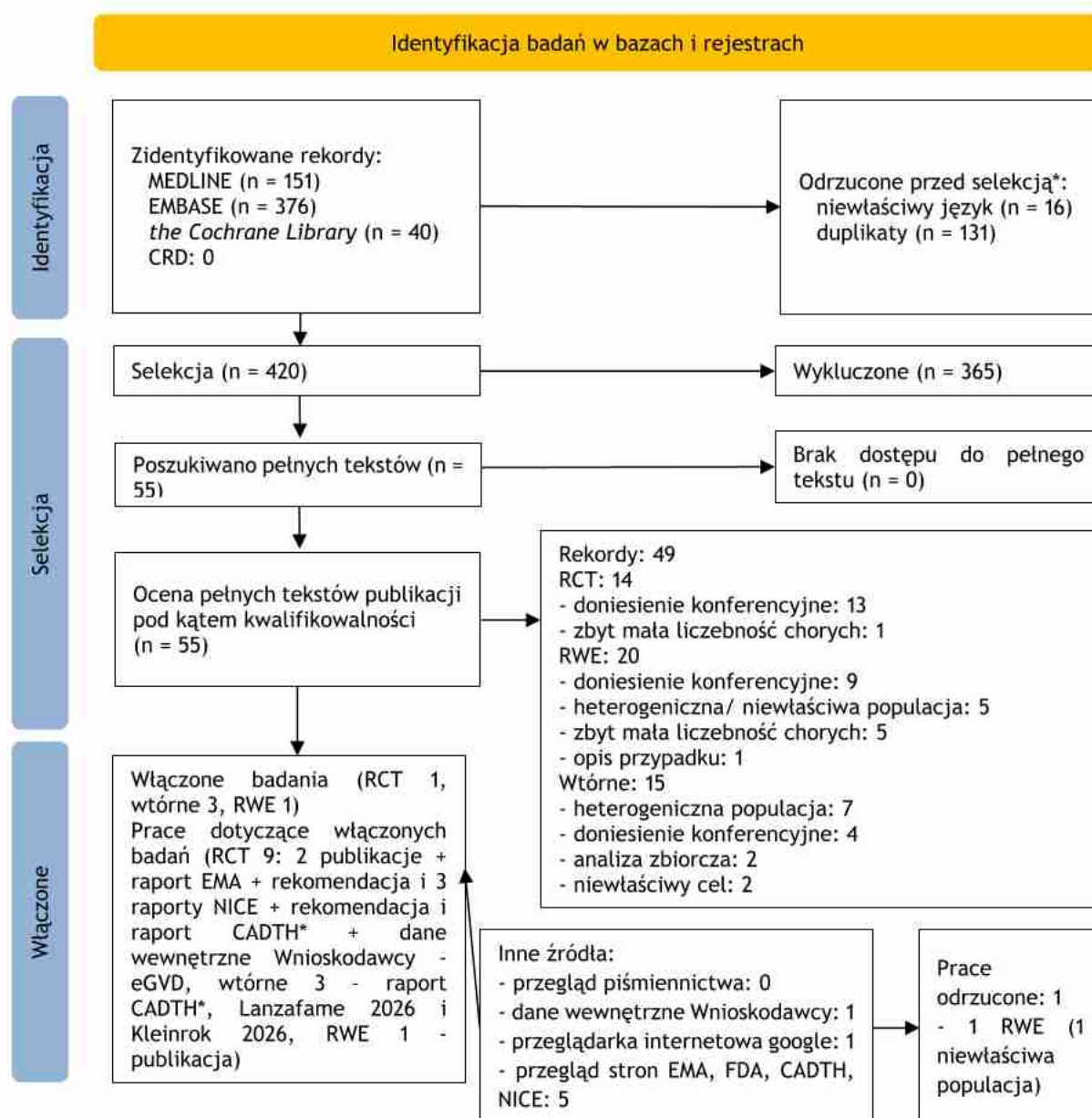
Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.3.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4.

W kolejnych podrozdziałach opisano metodykę włączonego badania RCT IMCgp100-202 dla TEB vs terapia wybrana przez badacza (PEM - pembrolizumab, IPI - ipilimumab, DAK - dakarbazyna).

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla tebentafuspu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



* rekord powtórzony w dwóch miejscach (jako raport do badania pierwotnego oraz jako opracowanie wtórne systematyczne) - spełnia kryteria włączenia dla opracowania wtórnego.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie tebentafuspu i terapii wybranej przez badacza w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, nieleczonych dotychczas w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej.

Terapie wybrane przez badacza odpowiadały terapiom standardowym i stanowią koszyk opcji leczenia o zbliżonej skuteczności (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii).

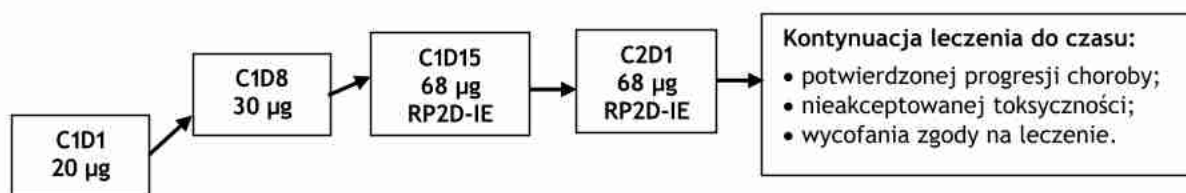
Włączone do analizy badanie IMCgp100-202 to otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III.

Do badania IMCgp100-202 włączono 378 pacjentów (252 chorych do grupy tebentafuspu oraz 126 chorych do grupy kontrolnej). W grupie kontrolnej 103 chorych zostało przypisanych do leczenia pembrolizumabem, 16 - do leczenia ipilimumabem oraz 7 do leczenia dakarbazyną. Leczenia nie otrzymało 7 chorych w ramieniu tebentafuspu i 15 w ramieniu kontrolnym - leczonych chorych było zatem odpowiednio 245 i 111 w analizowanych ramionach.

Dopuszczalne było wcześniejsze stosowanie terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, przy założeniu, że było ono podawane z intencją wyleczenia choroby w stadium miejscowym. Pacjentów w badaniu IMCgp100-202 randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia tebentafuspu (podawanego w schemacie zakładającym zwiększanie dawki) oraz do grupy kontrolnej (w której chorzy przyjmowali terapię wybraną przez badacza - pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii). Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o poziom dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) - zgodnie z wewnętrzną oceną laboratorium na etapie badania przesiewowego. Jeden cykl leczenia obejmował 3 tygodnie (21 dni). Pacjenci byli leczeni zgodnie z przedstawionymi schematami:

- **ramię 1 (tebentafusp):** wszyscy pacjenci randomizowani do ramienia 1 otrzymywali tebentafusp w schemacie zwiększanej dawki (patrz Rys. 3). Na etapie C1D1 (ang. *cycle 1 day 1*) pacjenci otrzymywali 20 µg, C1D8 - 30 µg, a od etapu C1D15 - pacjenci otrzymywali zwiększoną dawkę 68 µg raz w tygodniu. Ze względu na przewidywaną toksyczność związaną ze stosowaniem cytokin i chemokin podczas przyjmowania tebentafuspu, pacjenci byli monitorowani w szpitalu przez noc po otrzymaniu dawki C1D1, C1D8 oraz C1D15.
- **ramię 2 (wybór badacza):** wszyscy pacjenci randomizowani do ramienia 2 otrzymywali 1 z 3 leków wybranych przez badacza: dakarbazynę w standardowej dawce dla UM 1000 mg/m² podawaną 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu; ipilimumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania w nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniaku w wysokości 3 mg/kg mc. 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu do maksymalnie 4 dawek lub pembrolizumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania w wysokości 2 mg/kg mc. do maksymalnie 200 mg lub 200 mg w podaniu dożylnym, tam gdzie taki sposób podania był lokalnie zatwierdzony, 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Wybór preferowanego leku został dokonany przed randomizacją.

Rys. 3. Schemat zwiększania dawki tebentafuspu w badaniu IMCgp100-202.

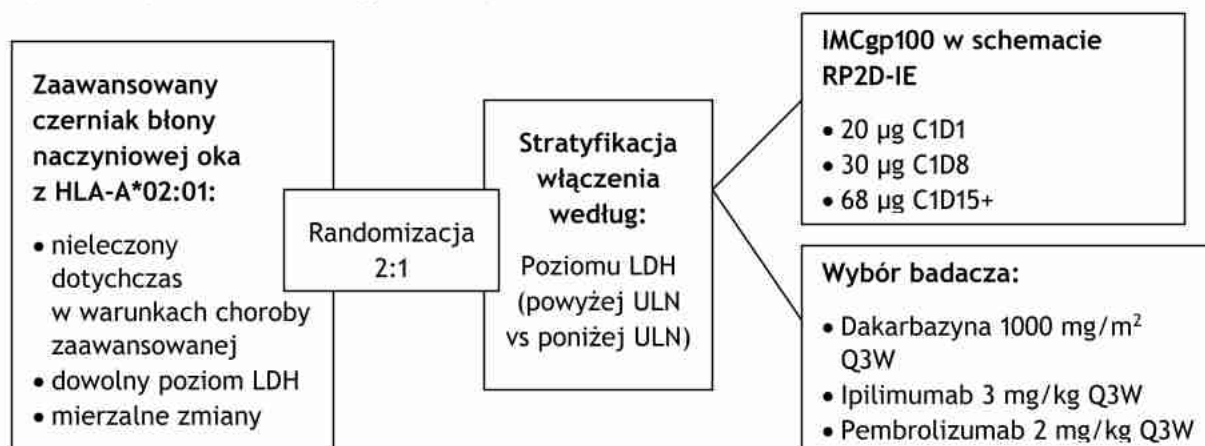


C#D\$ - cykl # dzień \$; RP2D-IE - rekomendowana faza 2 zwiększania dawki tebentafuspu.

Pacjenci leczeni zgodnie ze schematem zwiększania dawki (patrz Rys. 3) otrzymywali niskie, stałe dawki na etapach C1D1 i C1D8 w celu zminimalizowania ryzyka ciężkiej toksyczności o podłożu immunologicznym. Poczynając od etapu C1D15 chorzy otrzymywali zwiększoną, stałą dawkę tebentafuspu. Od tego momentu nie przewidziano dalszej zmiany dawki z wyjątkiem sytuacji występowania znaczącej toksyczności, kiedy dozwolone jest odpowiednie dostosowanie dawki.

Schemat badania IMCgp100-202 przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Projekt badania IMCgp100-202 (Nathan 2021).



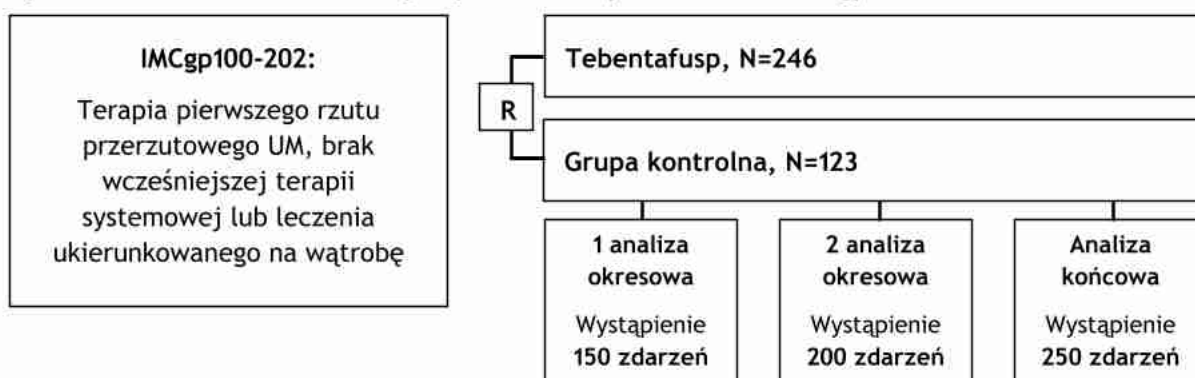
LDH - dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); RP2D-IE - rekomendowany w II fazie schemat zwiększania dawki; Q3W - dawkowanie powtarzane co 3 tygodnie; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of the normal*).

Leczenie (z wyjątkiem stosowania ipilimumabu stosowanego maksymalnie do 4 dawek) kontynuowano do momentu wystąpienia radiograficznej progresji, rozwinięcia nieakceptowalnego toksycznego działania, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Pacjenci przyjmujący tebentafusp, pembrolizumab lub ipilimumab mogli kontynuować terapię po wystąpieniu progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST), o ile spełniali oni określone wcześniej kryteria opisane poniżej jako „Kryteria leczenia RECIST v1.1 w przypadku wystąpienia progresji choroby”.

Kolejne leczenie było wybierane dowolnie przez badacza. Zgodnie z pierwotnym projektem badania przejścia między grupami w trakcie badania nie były dozwolone. Mimo tego, w oparciu o korzyści w zakresie przeżycia obserwowanego w pierwszej analizie okresowej pacjenci z grupy kontrolnej mogli przejść do ramienia leczenia tebentafuspem (ang. *cross-over*). Dodatkowe informacje na temat decyzji dotyczących leczenia, łącznie z leczeniem zdarzeń niepożądanych, przedstawiono w protokole.

Badanie zakładało przeprowadzenie 2 analiz okresowych oraz analizy końcowej. Przeprowadzenie pierwszej analizy okresowej w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) zaplanowano w momencie wystąpienia 60% zdarzeń potrzebnych do końcowej analizy pierwszorzędowych punktów końcowych (150 zdarzeń), drugą analizę okresową - w chwili wystąpienia 200 zdarzeń. Końcowa analiza zostanie przeprowadzona w chwili wystąpienia 250 zdarzeń - w przypadku OS - oraz 288 zdarzeń (progresji lub zgonu) - w przypadku PFS (patrz Rys. 5).

Rys. 5. Schemat analiz okresowych przewidzianych w badaniu IMCgp100-202.



R - randomizacja

W badaniu IMCgp100-202 ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji (niezależnie od tego czy dany pacjent otrzymał przypisane leczenie czy nie), tj. 252 chorych w ramieniu TEB i 126 w ramieniu komparatorka. Populacja ITT była wykorzystywana we wszystkich podsumowaniach, analizach demograficznych, charakterystykach początkowych, podsumowaniach dotyczących efektywności itp.

Z uwagi na to, że wyniki analizy okresowej badania IMCgp100-102 wskazują na istnienie pewnej zależności pomiędzy występowaniem wysypki¹⁰, a skutecznością terapii u chorych przyjmujących tebentafusp, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) raportowano również dla populacji określonej jako RAS (ang. *rash analysis set*), tzn. w grupie tebentafuspu złożonej z chorych, u których wystąpiła wysypka w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania terapii (tj. między 1 a 7 dniem i przed przyjęciem drugiej dawki w przypadku kiedy druga dawka była przyjmowana przed 7 dniem terapii), a w przypadku grupy kontrolnej - populacji złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji - odpowiednio 149 i 126 w ramionach TEB i kontroli.

¹⁰ Jako termin „wysypka” rozumiane jest występowanie następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia: pęcherzy, zapalenia skóry, dermatozy trądzikopodobnej, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego oddzielanie się naskórka, kontaktowego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, dermatozy, wysypki polekowej, egzemy, egzemy powiek, rumienia wielopostaciowego, zdercia naskórka, złuszczonej się wysypki, śródmiąższowego ziarniakowego zapalenia skóry, zliszajowacenia, rogowacenia liszajowego, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, grudek, świerzbiączki, łuszczycy, wysypki, wysypki rumieniowej, uogólnionej wysypki, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki grudkowej, swędzącej wysypki, wysypki pęcherzykowej, łojotoku, łojotokowego zapalenia skóry, otarcia skóry, erozji skóry, złuszczenia skóry, podrażnienia skóry, zmian plackowatych, wyprysku słonecznego, wykwitów skórnych na podłożu toksycznym, pokrzywki.

Bezpieczeństwo oceniano w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę przypisanego leczenia, tj. u 245 chorych w ramieniu TEB i 111 chorych w ramieniu komparatora.

Kryteria leczenia RECIST v1.1 w przypadku wystąpienia progresji choroby

Dowody kliniczne wskazują, że część pacjentów przyjmujących immunoterapie, w tym terapie z zastosowaniem tebentafuspu, odniesie korzyść kliniczną po stwierdzeniu progresji choroby we wstępnej ocenie. Wśród pacjentów w ramieniu tebentafuspu i w ramieniu kontrolnym, otrzymujących pembrolizumab lub ipilimumab, u których rozpoznano początkową progresję choroby (zgodnie z kryteriami RECISTv1.1), leczenie może być kontynuowane zgodnie ze schematem określonym w protokole, jeżeli wciąż spełnione są WSZYSTKIE następujące kryteria:

1. brak objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na klinicznie istotną progresję choroby;
2. brak spadku sprawności wg skali ECOG;
3. brak potencjalnego zagrożenia dotyczącego ważnych organów/anatomicznie kluczowych obszarów (np. kompresji rdzenia kręgowego, pogorszenia funkcji wątroby) wymagających natychmiastowej alternatywnej interwencji lub gdy kontynuacja badanego leczenia uniemożliwiłaby wdrożenie takiej interwencji;
4. niespełnianie żadnego z kryteriów właściwych dla przerwania leczenia.

Przy czym należy bezwzględnie przerwać leczenie, które było kontynuowane po progresji, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

1. progresja choroby wg kryteriów RECIST potwierdzana ponowną oceną po 4 tyg. z 20% wzrostem oceny obciążenia nowotworem (tj. zwiększenie sumy największych wymiarów zmian docelowych i nowych zmian mierzalnych) względem pierwszej oceny wraz ze wzrostem bezwzględnym o ≥ 5 mm;
2. jednoznaczna progresja zmiany niedocelowej;
3. nowa zmiana niemierzalna.

Ocenę stosowania TEB vs kontrola przedstawiono:

- dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji: 14,1 mies.) – w oparciu o pierwotną publikację pełnotekstową z badania IMCgp100-202 - Nathan 2021;¹¹
- dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji: 22,4 mies. [95%CI: 20,7; 24,0]) – w oparciu o raport pochodzący ze strony Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA);

¹¹ 11,2 [95%CI: 8,4; 13,9] mies. w odniesieniu do punktu końcowego PFS2 i 15,2 [95%CI: 13,3; 17,0] mies. w przypadku wyników OS dla populacji RAS.

- dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (czas obserwacji minimum 36 miesięcy dla każdego pacjenta, mediana obserwacji 43,3 mies.) – w oparciu o najnowszą publikację pełnotekstową z badania IMCgp100-202 - Hassel 2023;
- dla daty odcięcia kwiecień 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 [95%CI 47,2; 54,7] mies.; NICE CP).

Część wyników uzupełniono w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy i raport CADTH.

Charakterystykę badania IMCgp100-202 włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
TEB vs Kontrola							
IMCgp100-202	otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III	równoległe	ośrodki w 58 miastach w 14 krajach (m.in. w Polsce, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, USA)	378 (w tym 252 w ramieniu TEB i 126 w ramieniu kontroli)	14,1 mies. (data odcięcia 13 października 2020 r.), 22,4 mies. (data odcięcia 12 sierpnia 2021 r.), 43,3 mies. (data odcięcia 3 lipca 2023 r.), data docięcia kwiecień 2024 (bd, NICE CP)	dorośli chorzy z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, dotychczas nieleczeni w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej	• TEB*, N=252 • Kontrola**, N=126

^ inne: 11,2 mies. dla PFS2 i 15,2 mies. dla OS w FAS (raport EMA); * Na etapie C1D1 (ang. *cycle 1 day 1*) pacjenci otrzymywali 20 µg, C1D8 - 30 µg, a od etapu C1D15 - pacjenci otrzymywali zwiększoną dawkę 68 µg; ** wszyscy pacjenci randomizowani do ramienia 2 otrzymywali 1 z 3 leków wybranych przez badacza: dakarbazynę w standardowej dawce dla UM 1000 mg/m² podawaną 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu; ipilimumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania w nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniaku w wysokości 3 mg/kg 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu do maksymalnie 4 dawek lub pembrolizumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania w wysokości 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg lub 200 mg w podaniu dożylnym, tam gdzie taki sposób podania był lokalnie zatwierdzony, 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Wybór preferowanego leku został dokonany przed randomizacją - 7 DAC, 16 IPI, 103 PEM.

Tab. 16. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
TEB vs Kontrola						
IMCgp100-202	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Immunocore, Ltd	Tak*	H: <i>superiority</i>	Tak [#]

*skuteczność oceniano w populacji ITT; bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu); [#] na potrzeby końcowej analizy przeżycia całkowitego, aby wykryć z 89% mocą HR dla OS na poziomie 0,645 dla TEB vs Kontrola przy dwustronnym poziomie istotności 0,045 powinno wystąpić 250 zdarzeń (zgonów). Biorąc pod uwagę nierównomierną rekrutację na przestrzeni 33 miesięcy i 10% roczny wskaźnik rezygnacji z badania, wymagana jest randomizacja 369 pacjentów w stosunku 2:1 do 2 ramion w celu obserwacji 250 zdarzeń po 51 miesiącach w następujący sposób: 246 pacjentów do ramienia tebentafuspu oraz 123 pacjentów do ramienia, w którym leczenie wybierane jest przez badacza.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania IMCgp100-202 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” jest nieznane, ze względu na otwarty charakter badania. W domenie dotyczącej zaślepienia oceny efektów ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie ze względu na to, że ocena występowania schorzeń skóry i tkanki podskórnej oraz odpowiedzi guza (ocenianych zgodnie z zaślepienymi kryteriami RECIST v.1.1.) była przeprowadzana przez zaślepionych badaczy. PFS również oceniano poprzez zaślepiony, niezależny system centralny. Ponadto pierwszorzędnym punktem końcowym było OS, na którego ocenę zaślepienie wydaje się mieć znikomy wpływ. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	IMCgp100-202	Komentarz (IMCgp100-202)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Randomizacja przeprowadzona przy pomocy technologii interaktywnej odpowiedzi.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Zaślepienie oceny odpowiedzi guza, PFS oraz danych dotyczących schorzeń skóry i tkanki podskórnej*
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

* Ocena występowania schorzeń skóry i tkanki podskórnej oraz odpowiedzi guza (ocenianych zgodnie z zaślepienymi kryteriami RECIST v.1.1.) była przeprowadzana przez zaślepionych badaczy. PFS również oceniano poprzez zaślepiony, niezależny system centralny. Ponadto pierwszorzędnym punktem końcowym było OS, na którego ocenę zaślepienie wydaje się mieć znikomy wpływ.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy

Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
IMCgp 100-202	- mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie udzielania świadomej zgody na udział w badaniu; - zdolność zrozumienia i wyrażenia świadomej zgody przed rozpoczęciem jakiejkolwiek procedury w badaniu; - przerzutowy UM potwierdzony badaniem histologicznym lub cytologicznym; - spełnione kryteria w zakresie wcześniejszego leczenia: - bez wcześniejszej terapii systemowej choroby przerzutowej lub zaawansowanej, w tym chemioterapii, immunoterapii lub leczenia celowanego; - bez wcześniejszego leczenia miejscowego ukierunkowanego na wątrobę, w tym bez chemioterapii, radioterapii lub embolizacji; - dozwolona wcześniejsza operacyjna resekcja choroby oligometastatycznej; - dozwolona wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, pod warunkiem, że została podana w warunkach leczniczych pacjentom z chorobą miejscową; pacjenci, w ramach leczenia wybranego przez badacza, nie mogą ponownie otrzymywać leku podawanego wcześniej w postaci terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej; ponadto pacjenci, którzy w ramach wcześniejszej terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej przyjmowali niwolumab,	- wyniki badań laboratoryjnych wykraczające poza zakres, w tym: - kreatynina w surowicy $> 1,5 \times \text{ULN}$ i/lub klirens kreatyniny (obliczony przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta) $< 50 \text{ mL/minutę}$; - bilirubina całkowita $> 1,5 \times \text{ULN}$, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta wykluczanych, jeżeli bilirubina całkowita $> 3,0 \times \text{ULN}$ lub bilirubina bezpośrednia $> 1,5 \times \text{ULN}$; - aminotransferaza alaninowa $> 3 \times \text{ULN}$; - aminotransferaza asparaginianowa $> 3 \times \text{ULN}$; - bezwzględna liczba neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$; - bezwzględna liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$; - liczba płytek $< 75 \times 10^9/\text{L}$; - hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$; - historia ciężkich reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja) na inne leki biologiczne lub przeciwciała monoklonalne; - klinicznie istotna choroba serca lub zaburzenia czynności serca, z uwzględnieniem wszystkich poniższych: - klinicznie istotna lub niekontrolowana choroba serca, taka jak zastoinowa niewydolność serca (skala <i>New York Heart Association</i> - stopień ≥ 2), niekontrolowane nadciśnienie lub klinicznie istotna arytmia aktualnie wymagająca leczenia; - QTcF > 470 msek podczas przesiewowego elektrokardiogramu (EKG) lub zespół wydłużonego odstępu QT; WAŻNE: jeżeli początkowy automatyczny pomiar podczas badania przesiewowego wskazuje na przedział QTcF > 470 msek, w celu określenia, czy pacjent kwalifikuje się do badania, konieczne jest dokonanie ręcznego pomiaru średniego QTcF, na podstawie przynajmniej 3 badań EKG wykonanych w krótkim przedziale czasu (tj. w ciągu 30 minut) przez wykwalifikowanego pracownika medycznego; - ostry zawał serca lub dławica piersiowa niestabilna, które wystąpiły < 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - obecność objawowych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub przerzuty do OUN wymagające podania kortykosteroidów

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	nie mogli otrzymywać pembrolizumabu jako leczenia z wyboru badacza; • dodatni wynik HLA-A*02:01 oznaczony centralnie; • szacowana przez badacza oczekiwana długość życia wynosząca > 3 miesięcy; • stan sprawności pacjenta wynoszący 0 lub 1 według kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) podczas badania przesiewowego; • pacjenci ze zmianami mierzalnymi lub niemierzalnymi według kryteriów RECIST v.1.1; • inne istotne uwarunkowania medyczne muszą być, w opinii badacza, stabilne oraz pod kontrolą przynajmniej przez 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku.	w okresie 3 tygodni przed pierwszym dniem badania; pacjenci z przerzutami do mózgu mogą być zakwalifikowani, jeżeli zmiany leczono miejscowo, a w badaniu MRI przed podaniem pierwszej dawki badanego leku nie zidentyfikowano dowodów na progresję w ciągu ostatnich 4 tygodni; • aktywna infekcja wymagająca ogólnoustrojowej antybiotykoterapii; pacjenci wymagający ogólnoustrojowej antybiotykoterapii z powodu infekcji, muszą zakończyć leczenie przynajmniej tydzień przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; • znana historia zakażenia wirusem HIV; testowanie w kierunku wirusa HIV nie jest wymagane, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych; • aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C zgodnie z protokołem; testowanie w kierunku WZW B lub WZW C nie jest wymagane, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych i u pacjenta nie występowało WZW B i WZW C w przeszłości; • obecność innej choroby złośliwej niż leczona w badaniu; wyjątki stanowią: choroby złośliwe leczone z intencją wyleczenia w przypadku których nie odnotowano wznowy w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, całkowicie usunięty rak podstawnokomórkowy lub kolczystokomórkowy, wszystkie choroby złośliwe uznawane za indolentne i które nigdy nie wymagały leczenia, całkowicie usunięty każdy rodzaj raka <i>in situ</i>; • każdy stan chorobowy, który w ocenie badacza lub sponsora, może uniemożliwić pacjentowi udział w badaniu ze względu na bezpieczeństwo, zgodność z procedurami badania klinicznego lub interpretację wyników badania; • pacjenci otrzymujący ogólnoustrojowe leczenie steroidowe lub jakąkolwiek dawkę leczenia immunosupresyjnego (wymienione terapie mogą zakłócać mechanizm działania badanego leku); miejscowe terapie steroidowe (np. uszu, oczu, leki stosowane wewnątrzstawowo lub inhalowane) są akceptowane; • niedoczynność kory nadnerczy w wywiadzie; • śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; • przebyte zapalenie płuc wymagające leczenia kortykosteroidami lub zapalenie płuc obecnie; • przebyte wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba zapalna jelit; • poważna operacja w ciągu 2 tygodni od pierwszej dawki badanego leku (minimalnie inwazyjne procedury takie jak: bronchoskopia, biopsja guza,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		założenie cewnika do żyły centralnej i sondy żołądkowej nie są uznawane za poważne operacje i nie stanowią kryterium wykluczenia); • radioterapia w ciągu 2 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej w ograniczonym zakresie np. w leczeniu bólu kości lub bólu zogniskowanego w miejscu guza; • stosowanie czynników wzrostu stymulujących tworzenie kolonii krwiotwórczych (np. G-CSF, GM-CSF, M-CSF) $\leq$ 2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku. Lek stymulujący erytropoezę jest dozwolony, o ile jego przyjmowanie rozpoczęto przynajmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku a pacjent nie jest zależny od przetoczeń czerwonych krwinek; • ciężarne, kobiety, które planują zajść w ciążę oraz kobiety w okresie laktacji; • kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z partnerem niepoddanym zabiegowi sterylizacji, zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizycznie zdolne do zajścia w ciążę, o ile nie stosują wysoce skutecznej antykoncepcji podczas badanego leczenia oraz nie zgodzą się na jej stosowanie 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego produktu; po tym okresie rezygnacja z antykoncepcji powinna być omówiona z odpowiedzialnym lekarzem; • mężczyźni uczestniczący w badaniu muszą być poddani sterylizacji lub stosować 2 metody antykoncepcji od włączenia do badania do upływu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku; • pacjenci przebywający w placówce z nakazu urzędowego lub sądowego; • pacjenci spokrewnieni z badaczem, współbadaczem, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym pracownikiem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania; • występowanie przeciwwskazań do przyjmowania leków podawanych z wyboru badacza (dakarbazyne, ipilimumab i pembrolizumab) zgodnie z ulotką; pacjent może mieć przeciwwskazania do stosowania 1 lub 2 leków jeżeli jest kandydatem do leczenia przynajmniej 1 lekiem z wyboru badacza i spełnia wszystkie pozostałe kryteria.

ECOG - *The Eastern Cooperative Oncology Group*; G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*); GM-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); M-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (ang. *macrophage colony-stimulating factor*); ULN - górna granica normy (ang. *the upper limit of the normal range*); EKG - elektrokardiogram; OUN - ośrodkowy układ nerwowy.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie IMCgp100-202 dotyczyło stosowania tebentafuspu w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną leczoną standardowo (tj. pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną w monoterapii) w populacji wcześniej nieleczonych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Do badania włączono pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat z udokumentowanym przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka oraz dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Chorych randomizowano w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy tebentafuspu oraz grupy kontrolnej, w której pacjenci otrzymywali jeden z trzech preparatów wybranych uprzednio przez badacza (tj. pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazynę w monoterapii).

Mediana (zakres) wieku w badaniu IMCgp100-202 wynosiła 64 (zakres: 23-92) lata w grupie TEB oraz 66 (25-88) lat w grupie kontrolnej. W obydwu grupach pierwotny czerniak błony naczyniowej oka zlokalizowany był w większości przypadków w naczyniówce (TEB vs Kontrola - 77% vs 74%). W obydwu grupach zbliżony odsetek chorych otrzymywał terapię systemową - w grupie TEB 43% chorych oraz w grupie kontrolnej 43% osób przyjmujących dakarbazynę, 38% osób przyjmujących ipilimumab i 45% osób przyjmujących pembrolizumab.

Proces randomizacji w badaniu IMCgp100-202 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych badań klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów w badaniu IMCgp100-202.

Charakterystyka	TEB (N=252)	Kontrola (N= 126)
Mediana wieku, lata (zakres)	64 (23; 92)	66 (25; 88)
Płeć męska, n (%)	128 (51)	62 (49)
Mediana czasu od rozpoznania diagnozy, lata (zakres)	3,0 (0,1; 25)	2,4 (0,1; 36)
Wynik w skali ECOG*		
0	192 (76)	85 (67)
1	49 (19)	31 (25)
2	0	1 (1)
Brak danych	11 (4)	9 (7)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej >ULN, n (%)	90 (36)	46 (37)
Największa średnica przerzutu, n (%)**		
≤ 3,0 cm, stadium M1a	139 (55)	70 (56)
3,1 - 8,0 cm, stadium M1b	92 (37)	46 (37)
≥ 8,1 cm, stadium M1c	21 (8)	10 (8)
Lokalizacja przerzutów, n (%)		
tylko w wątrobie	131 (52)	59 (47)
tylko poza wątrobą	9 (4)	10 (8)
w wątrobie i poza wątrobą	111 (44)	55 (44)
brak danych	1 (<1)	2 (2)
wcześniejsze leczenie chirurgiczne przerzutów, n (%)	24 (10)	9 (7)
lokalizacja pierwotnego czerniaka błony naczyniowej oka, n (%)		
tęczówka	3 (1)	5 (4)
ciało rzęskowe	25 (10)	13 (10)
naczyniówka	193 (77)	93 (74)
nieznana	30 (12)	14 (11)
brak danych	1 (0,4)	1 (1)
Stadium przy ustaleniu rozpoznania wstępnego, n (%)		
I	48 (19)	14 (11)
II	89 (35)	40 (32)
III	56 (22)	34 (27)
IV	23 (9)	7 (6)
Brak danych	36 (14)	31 (25)

* skala *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) obejmuje zakres od 1 do 5, gdzie najwyższy wynik oznacza największą niepełnosprawność, wynik 0 oznacza brak objawów, wynik 1 - obecność łagodnych objawów, wynik 2 - objawy umiarkowane; ** zmiany oceniano przy pomocy siódmej edycji *the Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer*.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych w badaniu IMCgp100-202 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
IMCgp100-202	- OS - zdefiniowane jako czas, który upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: - w populacji ITT; - w populacji RAS.	Drugorzędowe punkty końcowe: - PFS, BOR, DOR, TTR, DCR zdefiniowany jako CR lub PR lub SD $\geq$ 24 tygodni przy zastosowaniu kryteriów RECIST v1.1i; - bezpieczeństwo i tolerancja: częstość występowania i ciężkość AE i SAE; zmiany w zakresie laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa, oznak życiowych i elektrokardiogramu (QTcF); przerwanie leczenia, zmniejszenie, zmiana wielkości dawki podawanych leków; - średnie stężenie tebentafuspu w surowicy w czasie; - ocena jakości życia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL) przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D, 5L i EORTC QLQ-C30 - zmiana od wartości początkowych; - ocena tworzenia się przeciwciał skierowanych przeciwko tebentafuspowi; Dodatkowe punkty końcowe: - ocena potencjalnych markerów skuteczności tebentafuspu (m.in. ekspresji gp100, HLA-DR, PD-L1, ocena stanu aktywacji limfocytów, naciekania komórek supresorowych pochodzenia szpikowego i innych immunomarkerów wykazujących działanie przeciwnowotworowe, ocenianych w biopsji guza); - zmiany poziomu cytokin, chemokin (np. CXCL9, CXCL10, HGF, IL-1R i MCP-1) w surowicy lub innych analitów w odpowiedzi na leczenie; - czas trwania leczenia i odpowiedzi po początkowej ocenie choroby progresywnej na podstawie RECIST v1.1; - PFS 2, definiowane jako czas od randomizacji do kolejnej progresji choroby lub zgonu po początkowej ocenie choroby progresywnej na podstawie RECIST v1.1; - hospitalizacje, zużycie przyjmowanych jednocześnie leków, procedury medyczne i inne pomiary zużycia zasobów ochrony zdrowia.

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*); BOR = najlepsza całkowita odpowiedź (ang. *best overall response*); CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); CXCL# - motyw ligandu chemokiny (ang. *motif chemokine ligand*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D, 5L = EuroQoL-5 - skala pomiaru ciężkości choroby w 5 wymiarach i na 5 poziomach; gp100 - glikoproteina 100 (ang. *glycoprotein 100*); HGF - czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*); HLA-A*02:01 - ludzki antygen leukocytny-A*02:01 (ang. *human leukocyte antigen-A*02:01*); HLA-DR - izotyp DR ludzkiego antygenu leukocytnego (ang. *human leukocyte antigen-DR isotype*); HRQoL - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*); IL-1R - receptor alfa interleukiny 1 (ang. *interleukin 1 receptor alpha*); MCP-

1 - białko chemotaktyczne monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein 1*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PFS2 - druga progresja choroby (ang. *second disease progression*); QLQ-C30 - kwestionariusz jakości życia (ang. *Quality of life Questionnaire-Core 30*); QTcF - odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia (ang. *QT interval corrected by Fridericia's formula*); RECIST - kryteria oceny odpowiedzi dla guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); UM - czerniak błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

Do badania IMCgp100-202 włączono 378 pacjentów (252 chorych do grupy tebentafuspu oraz 126 chorych do grupy kontrolnej). Leczenia nie otrzymało 7 chorych w ramieniu tebentafuspu i 15 w ramieniu kontrolnym - leczonych chorych było zatem odpowiednio 245 i 111 w analizowanych ramionach.

W przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej z 2020 r. (tj. 13 października 2020 r.; mediana czasu obserwacji = 14,1 mies.) istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przerwał leczenie w grupie tebentafuspu: OR=0,26 [95%CI: 0,13; 0,51], $p<0,0001$; RD=-0,20 [95%CI: -0,28; -0,12], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=6 [95%CI: 4; 9]. Głównym powodem przerwania leczenia w obydwu grupach była progresja choroby (TEB vs Kontrola: 90% vs 78%).

Również w przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej z 2023 r. (tj. 3 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji = 43,3 mies.) mniejszy odsetek chorych przerwał leczenie w grupie tebentafuspu, choć wynik wykazał istotność statystyczną jedynie w odniesieniu do parametru RD: OR=0,08 [95%CI: 0,005; 1,31], $p=0,08$; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], $p<0,00001$; NNH_{43,4 mies.}=19 [95%CI: 12; 46]. Głównym powodem przerwania leczenia w obydwu grupach była progresja choroby (TEB vs Kontrola: 85% vs 76%).

W przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej z 2020 r. (tj. 13 października 2020 r.; mediana czasu obserwacji = 14,1 mies.) istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przerwał badanie w grupie tebentafuspu: OR=0,51 [95%CI: 0,33; 0,78], $p=0,002$; RD=-0,17 [95%CI: -0,27; -0,06], $p=0,002$; NNH_{14,1 mies.}=6 [95%CI: 4; 17].

Również w przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej z 2023 r. (tj. 3 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji = 43,3 mies.) zbliżony odsetek chorych przerwał badanie w obu grupach (OR=0,67 [95%CI: 0,34; 1,31], $p=ns$; RD=-0,04 [95%CI: -0,11; -0,03], $p=ns$; NNH_{43,4 mies.}=na).

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu IMCgp100-202.

Badanie		Populacja ITT (chorzy randomizowani)/leczonych, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia						
				Progresja choroby, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Terapia alternatywna, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)
IMCgp100-202 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.										
TEB		252/245*	172** (70)	154 (90)	7 (4)	6 (4)	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	0 (0)
Kontrola		126/111*	100** (90)	78 (78)	3 (3)	5 (5)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	10 (10)
	Dakarbazyna	7/7	7** (100)	6 (86)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ipilimumab	16/13	13** (100)	2 (15)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (77)
	Pembrolizumab	103/91	80** (88)	70 (88)	3 (4)	3 (4)	1 (1)	2 (3)	1 (1)	0 (0)
IMCgp100-202 - mediana obserwacji 43,3 mies. (czas obserwacji minimum 3 lata dla każdego pacjenta)										
TEB		252/245*	232 (95)***	198 (85)	17 (7)	8 (3)	1 (<1)	5 (2)	3 (1)	0 (0)
Kontrola		126/111*	111 (100)	84 (76)	3 (3)	6 (5)	1 (1)	6 (5)	1 (1)	10 (10) [#]

* leczenia nie otrzymało 7 chorych w ramieniu tebentafuspu (powody: wg Nathan 2021 4 decyzja pacjenta, 2 ZN, 1 wycofanie świadomej zgody na obserwację, wg Hassel 2023 2 decyzja pacjenta, 3 rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwnowotworowej zgodnie z decyzją pacjenta, 2 ZN) i 15 w ramieniu kontrolnym (powody: wg Nathan 2021 14 decyzja pacjenta, 1 spełnienie ≥ 1 kryterium wykluczenia lub nie przejście wszystkich badań IC lub ryzyka bezpieczeństwa, aby kontynuować leczenie IP, wg Hassel 2023 13 decyzja pacjenta, 1 rozpoczęcie alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, 1 spełnienie ≥ 1 kryterium wykluczenia lub nie przejście wszystkich badań IC lub ryzyka bezpieczeństwa, aby kontynuować leczenie IP); ** zgodnie z raportem EMA badanie przerwało 96 (38%) osób w grupie TEB, 7 osób w grupie dakarbazyna, 7 osób w grupie ipilimumabu oraz 55 osób w grupie pembrolizumabu, czyli łącznie 69 (55%) osób w grupie kontroli. Z uwagi na niespójności nie analizowano tych danych; *** strona zakończenia leczenia nie została wypełniona dla 8 pacjentów - 6 z tych 8 pacjentów zostało przeniesionych do programu wczesnego dostępu do leku; # ukończenie schematu (IPI).

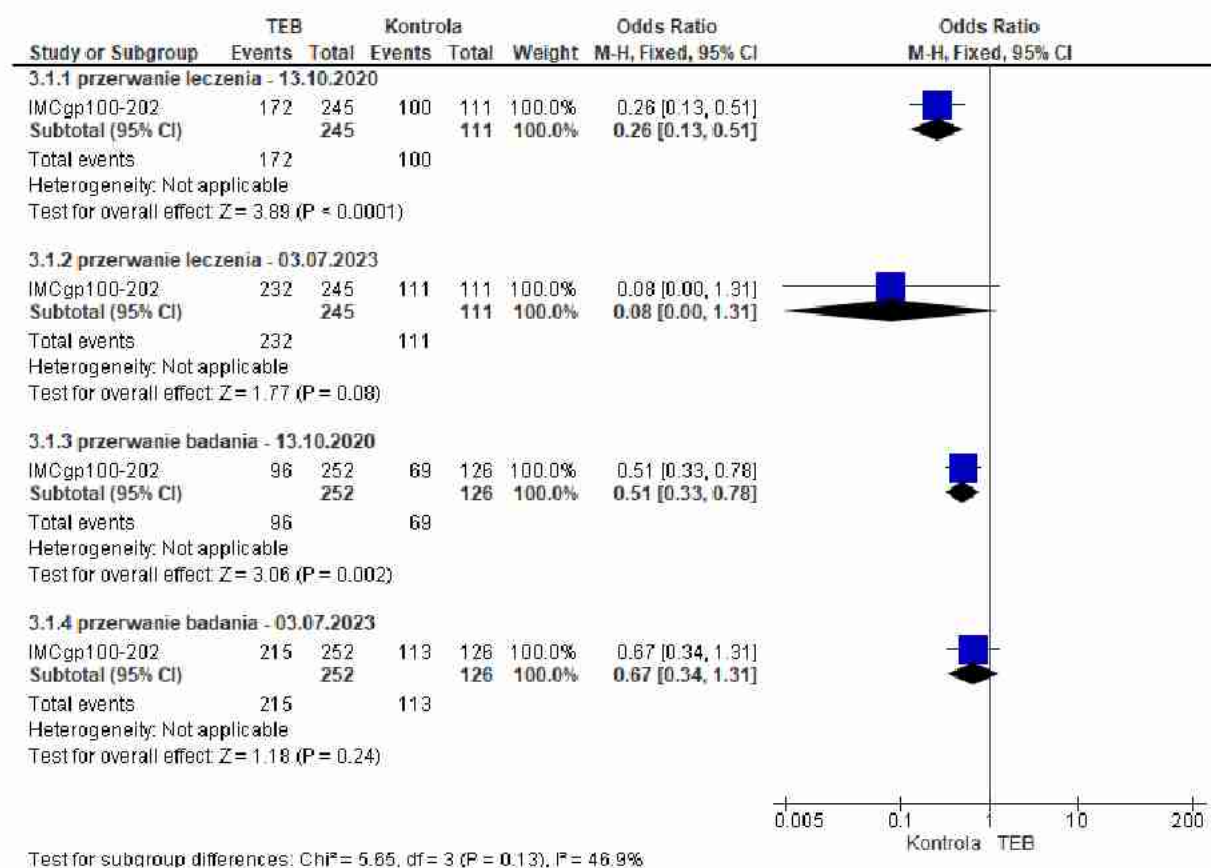
Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania IMCgp100-202.

Badanie	Populacja ITT (chorzy randomizowani), N	W trakcie badania w momencie daty odcięcia, n (%)	Przerwanie badania łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania badania			
				Zgon, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Decyzja sponsora, n (%)
IMCgp100-202 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.							
TEB	252	83 (33)	96 (38)	87 (35)	1 (<1)	8 (3)	0 (0)
Kontrola	126	41 (33)	69 (55)	63 (50)	1 (<1)	5 (4)	0 (0)
Dakarbazyna	7	0 (0)	7 (100)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ipilimumab	16	6 (38)	7 (44)	7 (44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pembrolizumab	103	35 (34)	55 (53)	49 (48)	1 (1)	5 (5)	0 (0)
IMCgp100-202 - mediana obserwacji 43,3 mies. (czas obserwacji minimum 3 lata dla każdego pacjenta)							
TEB	252	30 (12)	215 (85)	189 (88)	4 (2)	10 (5)	12 (6)
Kontrola	126	11 (9)	113 (90)	103 (91)	1 (1)	6 (5)	3 (3)

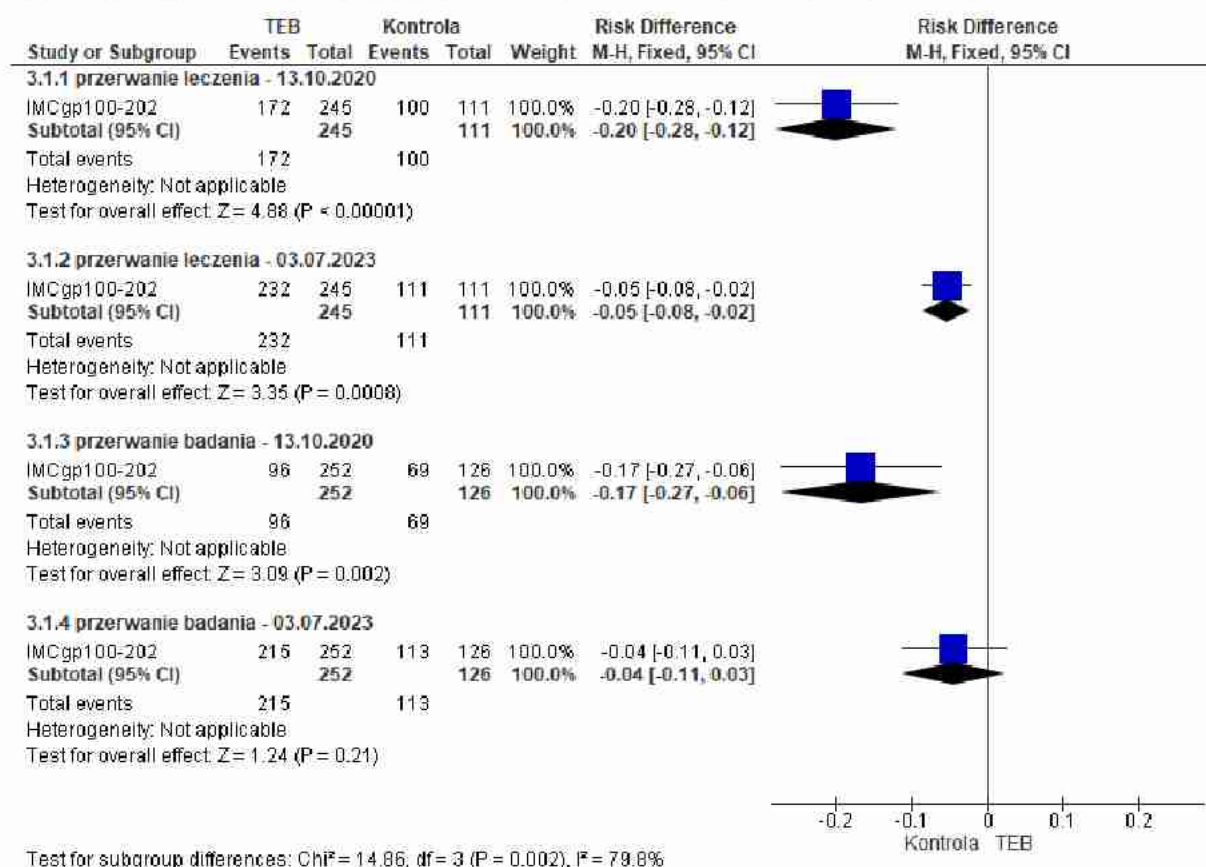
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali badanie lub leczenie w badaniu IMCgp100-202.

Data odcięcia - mediana czasu obserwacji	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia							
13.10.2020 - 14,1 mies.	172 (70)/100 (90)	245/111	0,26 [0,13; 0,51]	<0,0001	-0,20 [-0,28; -0,12]	<0,0001	6 [4; 9]
03.07.2023 43,3 mies.	232 (95)/111 (100)	245/111	0,08 [0,00; 1,31]	0,08	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0008	19 [12; 46]
Przerwanie badania							
13.10.2020 - 14,1 mies.	96 (38)/69 (55)	252/126	0,51 [0,33; 0,78]	0,002	-0,17 [-0,27; -0,06]	0,002	6 [4; 17]
03.07.2023 43,3 mies.	215 (85)/113 (90)	252/126	0,67 [0,34; 1,31]	ns	-0,04 [-0,11; 0,03]	ns	na

Rys. 6. Chorzy, którzy przerwali badanie lub leczenie w badaniu IMCgp100-202 (OR).



Rys. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie lub leczenie w badaniu IMCgp100-202 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, 06.03.2026 r. przeszukiwano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W związku z małą liczbą trafień zrezygnowano z filtra na badania zakończone.

Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „tebentafusp” – otrzymano 20 wyników w bazie ClinicalTrials.gov, z czego 1 spełniało kryteria włączenia i zostało już włączone do niniejszej analizy (badanie IMCgp100-202; szacowane zakończenie badania planowane na grudzień 2025 r.).

W wyniku przeszukiwania w bazie Clinicaltrialsregister.eu z uwzględnieniem słowa kluczowego „tebentafusp” otrzymano 4 wyniki, z czego 1 spełniało kryteria włączenia i zostało już włączone do niniejszej analizy (badanie IMCgp100-202; zakończone w 2 z 6 wymienionych krajów).

Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 06.03.2026 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu*		
NCT03070392**	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma	Badanie IMCgp100-202, włączone do niniejszej analizy.

* ponadto odnaleziono badanie wczesnego dostępu dla TEB (NCT04960891), ale nie wiadomo, czy będą tam wydzielone wyniki dla pierwszej linii leczenia (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960891?intr=tebentafusp&rank=5>);** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070392?intr=tebentafusp&page=2&rank=16>.

Tab. 25. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 06.03.2026 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2015-003153-18*	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma	Badanie IMCgp100-202, włączone do niniejszej analizy.

* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003153-18/DE>.

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (IMCgp100-202) bezpośrednio porównujące stosowanie tebentafuspu w monoterapii i terapii wybranej przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii) w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, nieleczonych dotychczas w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). Dodatkowo OS oceniano również w populacji RAS, tzn. w grupie tebentafuspu złożonej z chorych, u których wystąpiła wysypka w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania terapii (tj. między 1 a 7 dniem i przed przyjęciem drugiej dawki w przypadku kiedy druga dawka była przyjmowana przed 7 dniem terapii), a w przypadku grupy kontrolnej - populacji złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- drugą progresję choroby (PFS2);
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR):
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR; zdefiniowana jako odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR));
 - choroba stabilna (SD);
 - progresja choroby (PD);
 - współczynnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako CR lub PR, lub SD $\geq 12/24$ tyg.;
- jakość życia.

Ocenę stosowania TEB vs kontrola przedstawiono:

- dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji: 14,1 mies.) – w oparciu o pierwotną publikację pełnotekstową z badania IMCgp100-202 - Nathan 2021;¹²
- dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji: 22,4 mies.) – w oparciu o raport pochodzący ze strony Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA);

¹² 11,2 mies. w odniesieniu do punktu końcowego PFS2 i 15,2 mies. w przypadku wyników OS dla populacji RAS.

- dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (czas obserwacji minimum 36 miesięcy dla każdego pacjenta, mediana obserwacji 43,3 mies.) – w oparciu o najnowszą publikację pełnotekstową z badania IMCgp100-202 - Hassel 2023;
- dla daty odcięcia kwiecień 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 mies.; NICE CP).

Część wyników uzupełniono w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy czy informacje z raportu CADTH (patrz rozdz. 4.1).

Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 [12,7; 15,6] mies.).

Punkt końcowy		TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
OS†	mediana, mies. [95%CI]	21,7 [18,6; 28,6]	16,0 [9,7; 18,4]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,51 [0,37; 0,71], p<0,001	
	OS 1-roczone, n (%)	184* (73)	74* (59)
	OS 2-letnie ^{††} , n (%)	113* (45)	26* (20)
	zgony, n (%)	87 (35)	63 (50)
OS w populacji RAS ^{ss}	mediana, mies. [95%CI]	27,4 [20,2; nr]	16,0 [9,7; 18,4]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,38 [0,25; 0,56], p<0,0001	
	OS 1-roczone, n (%)	124* (83), N=149	74* (59), N=126
	zgony, n (%)	43 (29), N=149	63 (50), N=126
OS w populacji chorych, którzy uzyskali BOR [^] - PD	mediana OS, mies. [zakres]	15,3 [12,0; nr]	6,5 [4,9; 13,4]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,43 [0,27; 0,68], p<0,05	
Wzrost masy guza	n (%)	127*/231 (55)	66*/95 (70)
chorzy którzy przeżyli ≥ 12. mies.	n (%)	25*/127 (20)	12*/66 (18)
Zmniejszenie masy guza	n (%)	91*/231 (39)	23*/95 (24)
chorzy którzy przeżyli ≥ 12. mies.	n (%)	21*/91 (23)	3*/23 (15)
PFS	mediana, mies. [95%CI]	3,3 [3,0; 5,0]	2,9 [2,8; 3,0]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,73 [0,58; 0,94], p=0,01	
	PFS w 6. miesiącu ^{††} , n (%)	78* (31)	24* (19)
PFS2 ^{#,††}	mediana, mies. [95%CI]	9,2 [8,3; 11,2]	8,3 [6,9; 9,7]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,79 [0,59; 1,06], p=ns	
	PFS2 w 6. miesiącu, n (%)	178* (71)	88* (70)
BOR			
ORR (CR+PR) ^{^^}	n (%)	23 (9)	6 (5)
odpowiedź całkowita (CR)	n (%)	1 (<1)	0

Punkt końcowy			TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
	odpowiedź częściowa (PR)	n (%)	22 (8)	6 (5)
	choroba stabilna (SD)	n (%)	92 (37)	28 (22)
	progresja choroby	n (%)	131 (52)	78 (62)
DCR ≥12 tyg. ^{##}		n (%)	115 (46)	34 (27)
DCR ≥24 tyg. ⁵		n (%)	71 (28)	20 (16)
DOR		mediana, mies. [95%CI]	9,9 [5,4; nr], N=23	9,7 [2,7; nr], N=6
TTR**		mies. [zakres]	2,9 [1,2; 22,2]**, N=23	4,1 [2,0; 11,8]**, N=6
Wyniki zgłaszane przez pacjenta				
Zmiana EQ-5D-5L VAS†		wartość (SD)	-10,1 (22,53), N=95	-11,7 (21,4), N=45
Zmiana EORTC-QLQ-C30 (GHS)†		wartość (SD)	-10,42, N=76	-10,54, N=34

BOR - najlepsza odpowiedź na leczenie (ang. *best objective response*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); nr - nie osiągnięto (ang. *not reached*); ns - nieistotne statystycznie; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); TTR - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*).

† zgony dla porównania TEB vs kontrola oceniono dodatkowo w subpopulacji chorych leczonych w grupie kontrolnej dakarbazyną TEB (N=13) vs kontrola (N=7): ni/nk=6/7; także w populacji bez zmniejszonej masy guza: HR=0,51 [95%CI: 0,33;0,79], p<0,05 oraz z uwzględnieniem obecności przeciwciał anty-tebentafusp: OR=1,27 [95%CI: 0,79; 2,02]; †† EMA raport; ‡ CADTH raport; ‡‡ w CADTH raport dostępne dane również dla PFA rocznego i dwuletniego, ale zdecydowano się na pokazanie jedynie danych bardziej dojrzałych z Hassel 2023 dla daty odcięcia z 2023 r. (patrz niżej); * oszacowano na podstawie podanych wartości procentowych; ** wynik uzyskany dla populacji 23 chorych z grupy TEB oraz 6 chorych z grupy kontroli; ^ u pacjentów, którzy doświadczyli progresji choroby oceniano najlepszą odpowiedź przed upływem 100. dnia; ^^ stratyfikowany OR (stratyfikowany test CMH stratyfikowany poziomem LDH) dla TEB vs kontrola: OR=2,3 [95%CI: 1,5; 3,8], p<0,05; # mediana czasu obserwacji 11,2 mies.; ## chorzy, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną ≥ 12 tygodni; 5 chorzy, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną ≥ 24 tygodni; 55 mediana czasu obserwacji: 15,2 [13,3; 17,0] mies.

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.).

Punkt końcowy			TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
OS	mediana, mies. [95%CI]		21,7 [19,1; 26,0]	16,7 [11,8; 19,3]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola		0,58 [0,44; 0,77], p=0,0001 [#]	
	OS 1-roczne ^{##} , n (%)		184 [*] (73)	74 [*] (59)
	OS 2-letnie ^{##} , n (%)		116 [*] (46)	30 [*] (24)
	Zgony, n (%) ^{##}		127 (50)	79 (63)
PFS†	mediana, mies. [95%CI]		██████████	██████████
BOR				
	ORR (CR+PR) [^]	n (%)	26 (10)	6 (5)
	odpowiedź całkowita (CR)	n (%)	1 (<1)	0

Punkt końcowy			TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
	odpowiedź częściowa (PR)	n (%)	25 (10)	6 (5)
	choroba stabilna (SD)	n (%)	52 (21)	16 (13)
	Progresja choroby	n (%)	168 (67)	91 (72)
DCR ^{††}		n (%)	115 (46)	34 (27)
DCR ≥24 tyg. ^{^^}		n (%)	78 (31)	22 (18)
DOR ^{**}		mediana, mies. [zakres]	9,9 [5,6; 22,1], N=26	9,7 [2,7; nr], N=6

DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

† Dane wewnętrzne Wnioskodawcy (eGVD); * obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ** oceniano w populacji pacjentów, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie; data odcięcia 12 sierpnia 2021, mediana czasu obserwacji 16,8 mies. w grupie TEB (N=26) oraz 16,6 mies. w grupie kontroli (N=6); ^ OR=^{^^} chorzy, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną ≥ 24 miesięcy; †† CADTH rekomendacja; # p zgodnie z CADTH raport; ### CADTH raport.

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia 3 lipca 2023 r. (minimalna obserwacja 36 mies., mediana obserwacji 43,3 mies.).

Punkt końcowy			TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
OS [^]	mediana, mies. [95%CI]		21,6 [19,0; 24,3]	16,9 [12,9; 19,5]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola		0,68 [0,54; 0,87], p<0,05 [#]	
	OS 1-roczone		181* (72)	76* (60)
	OS 2-letnie		113* (45)	38* (30)
	OS 3-letnie, n (%)		68* (27)	23* (18)
	zgony, n (%)		189 (75)	103 (82)
OS w populacji chorych, którzy uzyskali BOR ^{**} - CR lub PR / SD / PD	mediana OS, mies. [zakres]		nr [15,7; nr]/ 26,3 [23,2; 32,3]/ 15,1 [11,5; 17,4]	31,0 [17,6; nr]/ 24,5 [17,2; 39,9]/ 10,1 [5,4; 13,6]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola		0,82 [0,20; 5,44], p=ns/ 0,86 [0,55; 1,38], p=ns/ 0,62 [0,44; 0,89], p<0,05	
Wzrost masy guza ^{***}	n (%)		124*/230 (54)	66/95 (70)
Zmniejszenie masy guza ^{***}	n (%)		92*/230 (40)	23*/95 (24)
PFS	mediana, mies. [95%CI]		3,4 [3,0; 5,4]	2,9 [2,8; 3,0]
	HR [95%CI] TEB vs kontrola		0,76 [0,60; 0,97], p<0,05	
	PFS 1-roczone		43* (17)	11* (9)
	PFS 2-letnie		20* (8)	4* (3)
	PFS 3-letnie		10* (4)	0* (0)
BOR				
	ORR (CR+PR) ^{##}	n (%)	28 (11)	6 (5)
	odpowiedź całkowita (CR)	n (%)	1 (<1)	0

Punkt końcowy			TEB (N=252)	Kontrola (N=126)
	odpowiedź częściowa (PR)	n (%)	27 (11)	6 (5)
	choroba stabilna (SD)	n (%)	87 (35)	28 (22)
	Progresja choroby	n (%)	132 (52)	82 (65)
DCR (CR/PR/SD $\geq$ 12 tyg.) ^{###}		n (%)	115 (46)	34 (27)
DOR ^{^^}		mediana, mies. [zakres]	11,1 [bd]	9,7 [bd]
TTR		mediana, mies. [zakres]	2,9 [1,2; 22,2]	4,1 [2,0; 11,8]

DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ** przeżycie całkowite po 100. dniu u pacjentów z najlepszą całkowitą odpowiedzią na leczenie, tj. całkowitą/częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby, lub progresją choroby - ponad połowa pacjentów, którzy otrzymali leczenie w grupie tebentafusp (139 z 245 [57%]), była leczona po początkowej progresji radiologicznej, w porównaniu z jedną czwartą pacjentów w grupie kontrolnej (28 z 111 [25%]); *** brak OS, ale uwzględniono w związku z wynikami OS w zależności od wzrostu/zmniejszenia guza dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (patrz Tab. 26); # po powtórzeniu tej analizy z danymi pacjentów, którzy przeszli do grupy otrzymującej tebentafusp, ocenianymi na początku leczenia tebentafusem, wpływ na HR był minimalny (HR=0,70 [95%CI: 0,54; 0,90]); wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie tebentafusem, mediana OS od rozpoczęcia leczenia tebentafusem wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI, 4,4 do 16,6) z medianą okresu obserwacji 24,4 miesiąca - 16 pacjentów z grupy kontrolnej przeszło na leczenie tebentafusem po analizie pierwotnej (charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli S2 w załączniku do publikacji Hassel 2023); mediana czasu między zakończeniem leczenia kontrolnego a rozpoczęciem leczenia przejściowego wyniosła ponad 1 rok; mediana czasu trwania leczenia po przejściu wyniosła 4,3 miesiąca; ^{###} stratyfikowany OR dla obiektywnej odpowiedzi 2,46 [95%CI: 1,00; 6,06]; ^{####} stratyfikowany OR dla kontroli choroby 2,34 [95%CI: 1,45; 3,76]; [^] zgony dla porównania TEB vs kontrola oceniono dodatkowo w subpopulacji chorych leczonych w grupie kontrolnej dakarbazyną TEB (N=13) vs kontrola (N=7): ni/nk=9/7; ^{^^} po 18 miesiącach od pierwszej odpowiedzi żaden z pacjentów w grupie kontrolnej nie miał utrzymującej się odpowiedzi, podczas gdy u jednej trzeciej pacjentów (9 pacjentów) w grupie tebentafuspowej odpowiedź utrzymywała się.

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia kwiecień 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 mies.) (NICE CP).

Punkt końcowy		TEB (N=149)	Kontrola (N=126)
OS	mediana, mies. [95%CI]	21,6 [19,0; 24,3]	16,9 [12,9; 19,5]*
	HR [95%CI] TEB vs kontrola	0,67 [0,53; 0,86], p<0,05	

5.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas, jaki upłynął od randomizacji do śmierci chorego. W badaniu IMCgp100-202 pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: OS w populacji ITT oraz OS w populacji RAS.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 [95%CI: 12,7; 15,6] mies.) dane dotyczące OS były jeszcze niedojrzałe - dojrzałość dowodów wynosiła 60% (raportowano 150 zgonów z 250 wymaganych do analizy końcowej).

Dla przedstawionej daty odcięcia stwierdzono, że stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z istotnym statystycznie niższym o 49% ryzykiem zgonu

(HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71], $p<0,001$) - patrz Rys. 8. Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,7 [95%CI: 18,6; 28,6] mies., a w grupie kontroli 16,0 [95%CI: 9,7; 18,4] mies.

Odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu TEB w porównaniu z grupą kontrolną (35% vs 50%): OR=0,53 [95%CI: 0,34; 0,81], $p=0,004$; RD=-0,15 [95%CI: -0,26; -0,05], $p=0,004$; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 4; 21].

Odsetek rocznych przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (73% vs 59%): OR=1,90 [95%CI: 1,21; 2,98], $p=0,005$; RD=0,14 [95%CI: 0,04; 0,24], $p=0,006$; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 5; 25].

Odsetek dwuletnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (45% vs 20%): OR=3,13 [95%CI: 1,90; 5,14], $p<0,00001$; RD=0,24 [95%CI: 0,15; 0,34], $p<0,00001$; NNT_{14,1mies.}=5 [95%CI: 3; 7].

Dla mediany czasu obserwacji 15,2 [95%CI: 13,3; 17,0] mies. raportowano wyniki OS dla subpopulacji RAS, zgodnie z którymi mediana OS w grupie tebentafuspu wynosiła 27,4 mies. [95%CI: 20,2; nr], a w grupie kontroli 16,0 mies. [95%CI: 9,7; 18,4]. Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji RAS związane było z **istotnym statystycznie niższym o 62% ryzykiem zgonu** (0,38 [95%CI: 0,25; 0,56], $p<0,0001$). We wspomnianej populacji odnotowano **istotnie statystycznie wyższy odsetek rocznych przeżyć w ramieniu TEB** w porównaniu do kontroli (83% vs 59%): OR=3,49 [95%CI: 2,00; 6,08], $p<0,0001$; RD=0,24 [95%CI: 0,14; 0,35], $p<0,00001$; NNT_{15,2 mies.}=5 [95%CI: 3; 8]. Ponadto istotnie statystycznie mniej zgonów odnotowano w grupie TEB niż w grupie kontrolnej (29% vs 50%): OR=0,41 [95%CI: 0,25; 0,67], $p=0,0004$; RD=-0,21 [95%CI: -0,33; -0,10], $p=0,0003$; NNT_{15,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 11].

Dostępne są również wyniki dla OS w populacji ITT dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.). Dojrzałość danych wynosiła 82,4% (raportowano 206 zdarzeń z 250 niezbędnych do końcowej analizy).

Dla przedstawionej daty odcięcia stwierdzono, że stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z **istotnie statystycznie niższym o 42% ryzykiem zgonu** (HR=0,58 [95%CI: 0,44; 0,77], $p<0,05$). Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,7 [95%CI: 19,1; 26,0] mies., a w grupie kontroli 16,7 [95%CI: 11,8; 19,3] mies.

Odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu TEB w porównaniu z grupą kontrolną (60% vs 63%): OR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,94], $p=0,02$; RD=-0,12 [95%CI: -0,23; -0,02], $p=0,02$; NNT_{22,4mies.}=9 [95%CI: 5; 55].

Odsetek rocznych przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (73% vs 59%): OR=1,90 [95%CI: 1,21; 2,98], $p=0,005$; RD=0,14 [95%CI: 0,04; 0,24], $p=0,006$; NNT_{14,1mies.}=7 [95%CI: 5; 25].

Odsetek dwuletnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (46% vs 24%): OR=2,73 [95%CI: 1,69; 4,41], $p<0,0001$; RD=0,22 [95%CI: 0,13; 0,32], $p<0,00001$; NNT_{22,4 mies.}=5 [95%CI: 4; 8].

W publikacji z 2023 r. (Hassel 2023) przedstawiono z kolei wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.), tj. po minimum 3 latach obserwacji każdego pacjenta. Po okresie tym stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z **istotnie statystycznie niższym o 32% ryzykiem zgonu** (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], $p<0,05$). Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,6 [95%CI: 19,0; 24,3] mies., a w

grupie kontroli 16,9 [95%CI: 12,9; 19,5] mies., pomimo braku wykazania istotności statystycznej dla mniejszego odsetka zgonów w ramieniu TEB (75% vs 82%): OR=0,67 [95%CI: 0,39; 1,14], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,02], p=ns; NNT_{43,3mies.}=na. Liczba zgonów (tj. 292 łącznie w obu grupach) wskazuje już na dojrzałość danych (do analizy końcowej wymagane było 250 zgonów).

Ponadto, zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r., **po powtórzeniu analizy OS z danymi pacjentów, którzy przeszli do grupy otrzymującej tebentafusp (16 pacjentów), ocenianymi na początku leczenia tebentafusem, wpływ na HR był minimalny (HR=0,70 [95%CI: 0,54; 0,90]).** Wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie tebentafusem, mediana OS od rozpoczęcia leczenia tebentafusem wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI, 4,4 do 16,6), z medianą okresu obserwacji 24,4 miesiąca. Mediana czasu między zakończeniem leczenia kontrolnego a rozpoczęciem leczenia przejściowego wyniosła ponad 1 rok; mediana czasu trwania leczenia po przejściu wyniosła 4,3 miesiąca.

Zgodnie z wynikami z daty odcięcia z 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.) **odsetki rocznych (72% vs 60%) i dwuletnich (45% vs 30%) przeżyć** były istotne statystycznie, tak jak wcześniej (odpowiednio OR=1,68 [95%CI: 1,07; 2,63], p=0,02; RD=0,12 95%CI: [0,01; 0,22], p=0,03, NNT_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 5; 76] oraz OR=1,88 [95%CI: 1,20; 2,97], p=0,006; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,25], p=0,004, NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 5; 22]), podczas gdy **odsetek trzyletnich przeżyć (27% vs 18%)** – na granicy istotności statystycznej (dla OR p trochę większe od 0,05 a dla RD trochę mniejsze): OR=1,66 [95%CI: 0,97; 2,81], p=0,06; RD= 0,09 [95%CI: 0,0004; 0,17], p=0,049; NNT_{43,3 mies.}=12 [95%CI: 6; 2544].

W przypadku daty odcięcia z kwietnia 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 mies.) stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było **z istotnie statystycznie niższym o 34% ryzykiem zgonu (HR=0,67 [95%CI: 0,53; 0,86], p<0,05).** Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,6 [95%CI: 19,0; 24,3] mies., a w grupie kontroli 16,9 [95%CI: 12,9; 19,5] mies. (NICE CP).

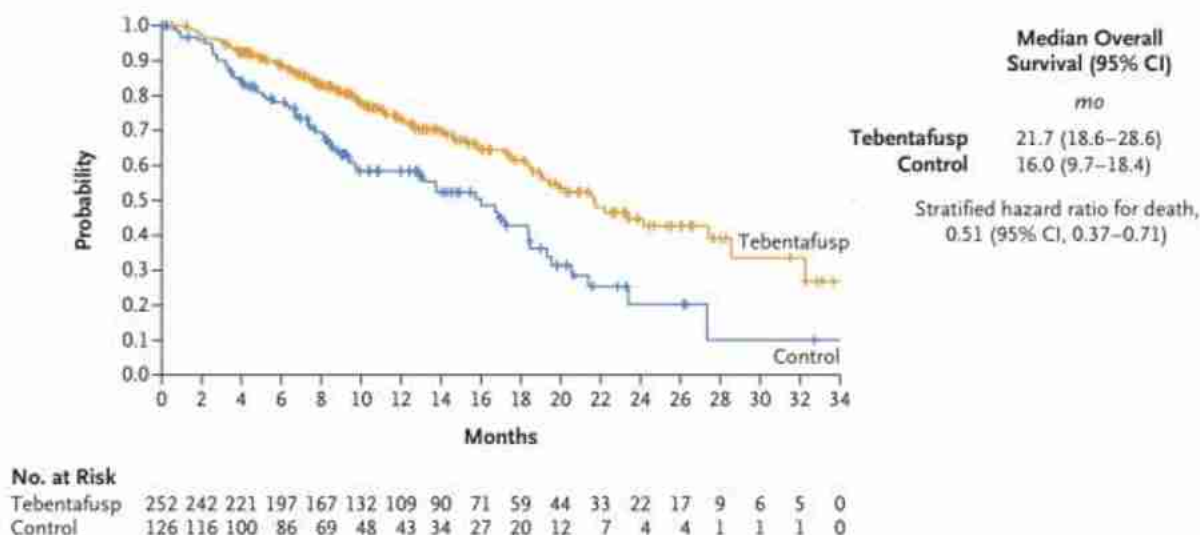
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.)							
Zgony	87 (35) / 63 (50)	252 / 126	0,53 [0,34; 0,81]	0,004	-0,15 [-0,26; -0,05]	0,004	7 [4; 21]
Odsetek rocznych przeżyć	184 (73) / 74 (59)	252 / 126	1,90 [1,21; 2,98]	0,005	0,14 [0,04; 0,24]	0,006	7 [5; 25]
Odsetek dwuletnich przeżyć	113 (45) / 26 (20)	252 / 126	3,13 [1,90; 5,14]	<0,00001	0,24 [0,15; 0,34]	<0,00001	5 [3; 7]
Zgony (populacja RAS)*	43 (29) / 63 (50)	149 / 126	0,41 [0,25; 0,67]	0,0004	-0,21 [-0,33; -0,10]	0,0003	5 [4; 11]
Odsetek rocznych przeżyć (populacja RAS)*	124 (83) / 74 (59)	149 / 126	3,49 [2,00; 6,08]	<0,0001	0,24 [0,14; 0,35]	<0,00001	5 [3; 8]
data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.)							

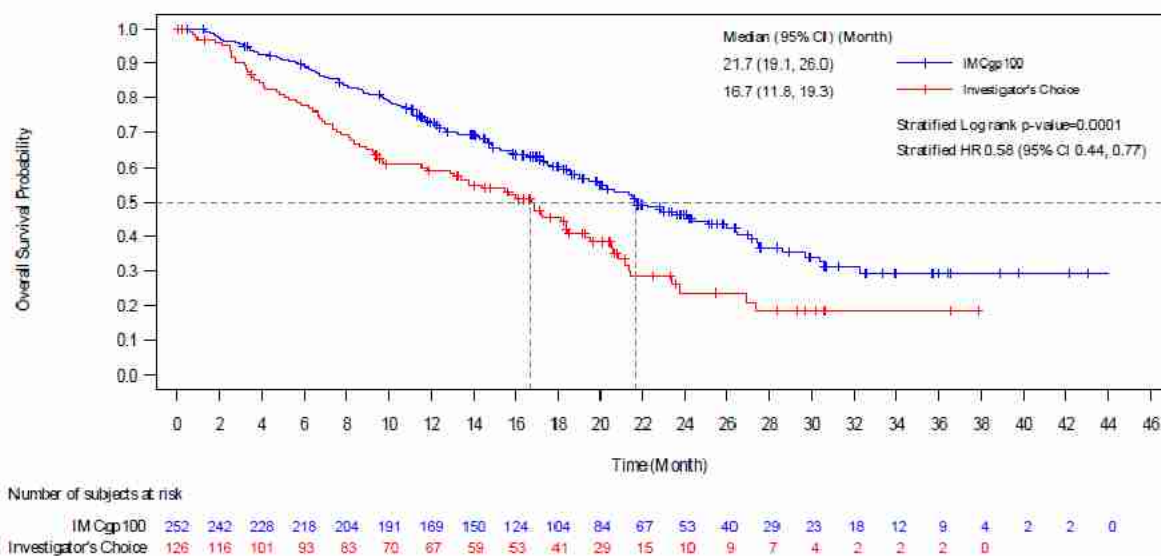
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgony	127 (50) / 79 (63)	252 / 126	0,60 [0,39; 0,94]	0,02	-0,12 [-0,23; -0,02]	0,02	9 [5; 55]
Odsetek rocznych przeżyć [†]	184 (73) / 74 (59)	252 / 126	1,90 [1,21; 2,98]	0,005	0,14 [0,04; 0,24]	0,006	7 [5; 25]
Odsetek dwuletnich przeżyć	116 (46) / 30 (24)	252 / 126	2,73 [1,69; 4,41]	<0,0001	0,22 [0,13; 0,32]	<0,00001	5 [4; 8]
data odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.)							
Zgony	189 (85) / 103 (82)	252 / 126	0,67 [0,39; 1,14]	ns	-0,07 [-0,15; 0,02]	ns	na
Odsetek rocznych przeżyć ^{††}	181 (72) / 76 (60)	252 / 126	1,68 [1,07; 2,63]	0,02	0,12 [0,01; 0,22]	0,03	9 [5; 76]
Odsetek dwuletnich przeżyć ^{††}	113 (45) / 38 (30)	252 / 126	1,88 [1,20; 2,97]	0,006	0,15 [0,05; 0,25]	0,004	7 [5; 22]
Odsetek trzyletnich przeżyć ^{††}	68 (27) / 23 (18)	252 / 126	1,66 [0,97; 2,81]	0,06	0,09 [0,0004; 0,17]	0,049	12 [6; 2544]

* wyniki OS w RAS dla mediany czasu obserwacji 15,2 mies.

Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.

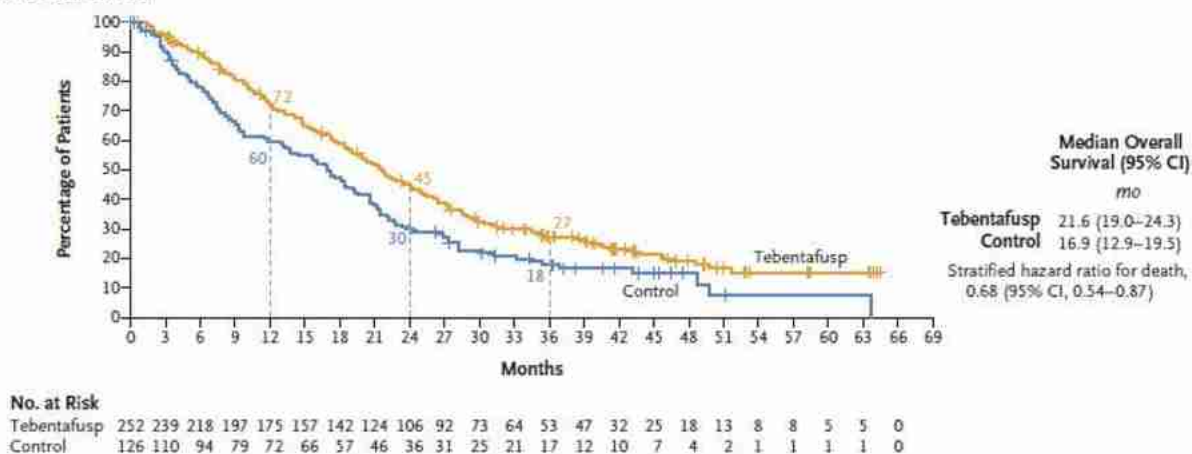


Rys. 9. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu IMCgp100-202 - dane dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (raport EMA).

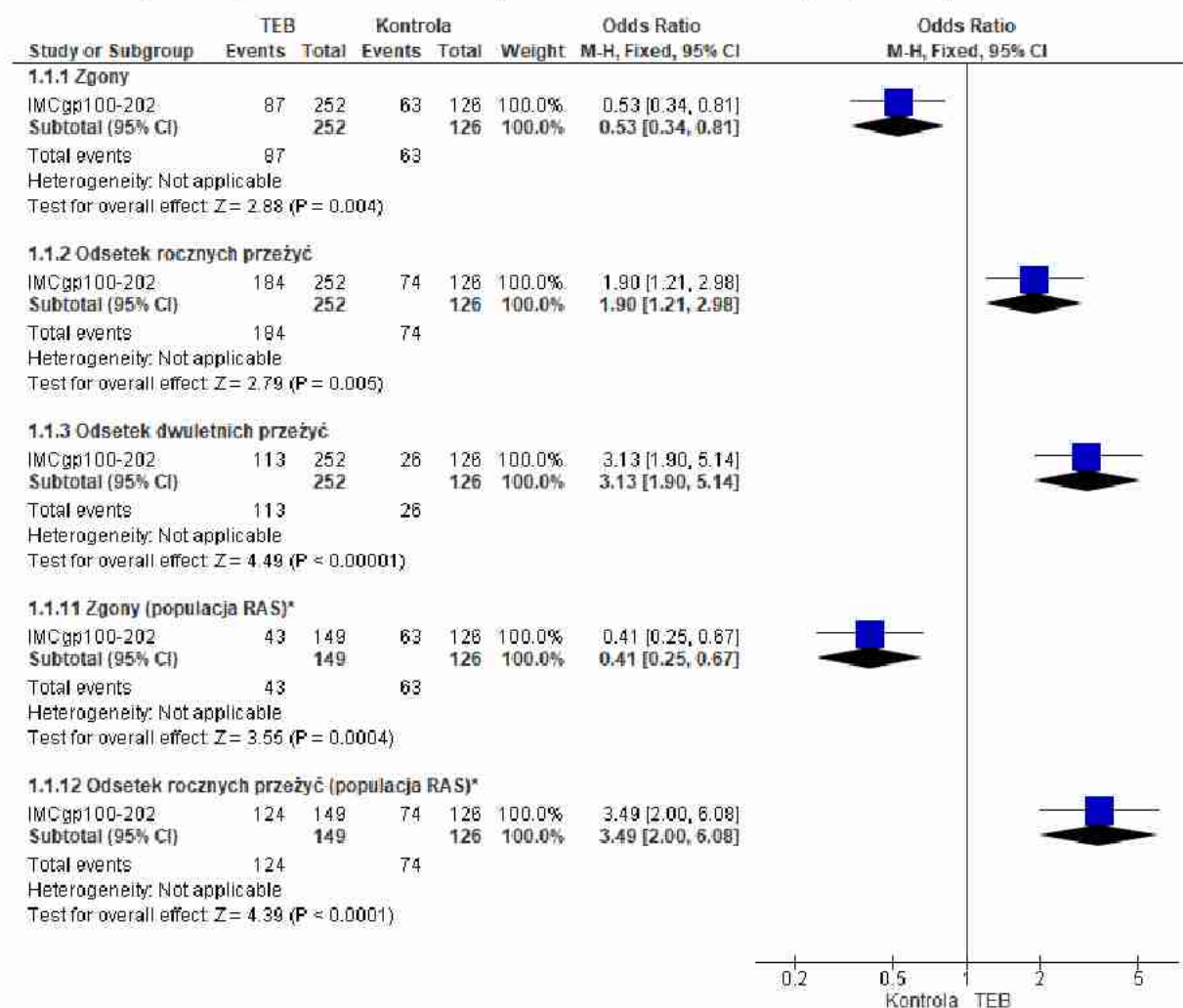


Rys. 10. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.

A Overall Survival

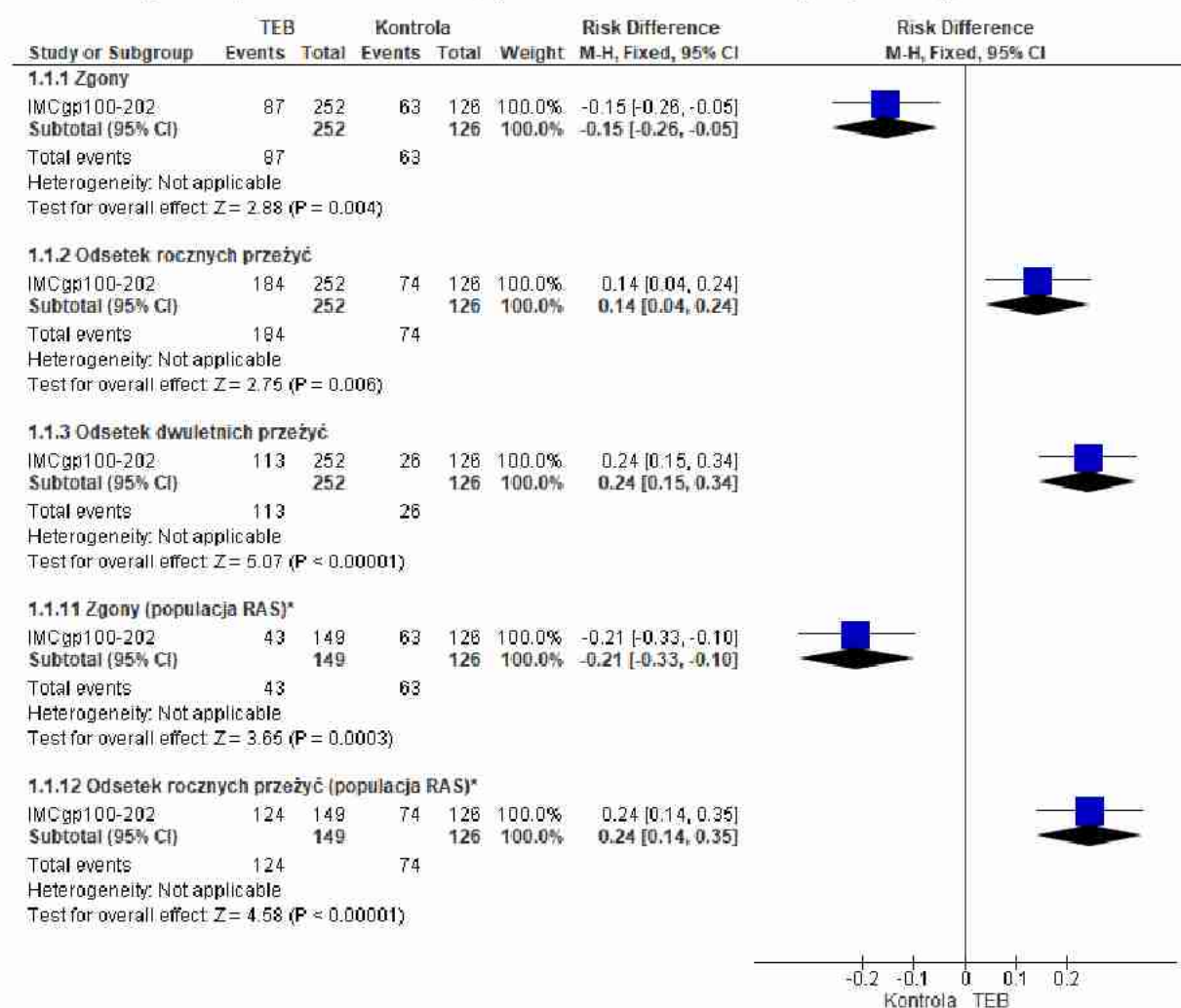


Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OR) - data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



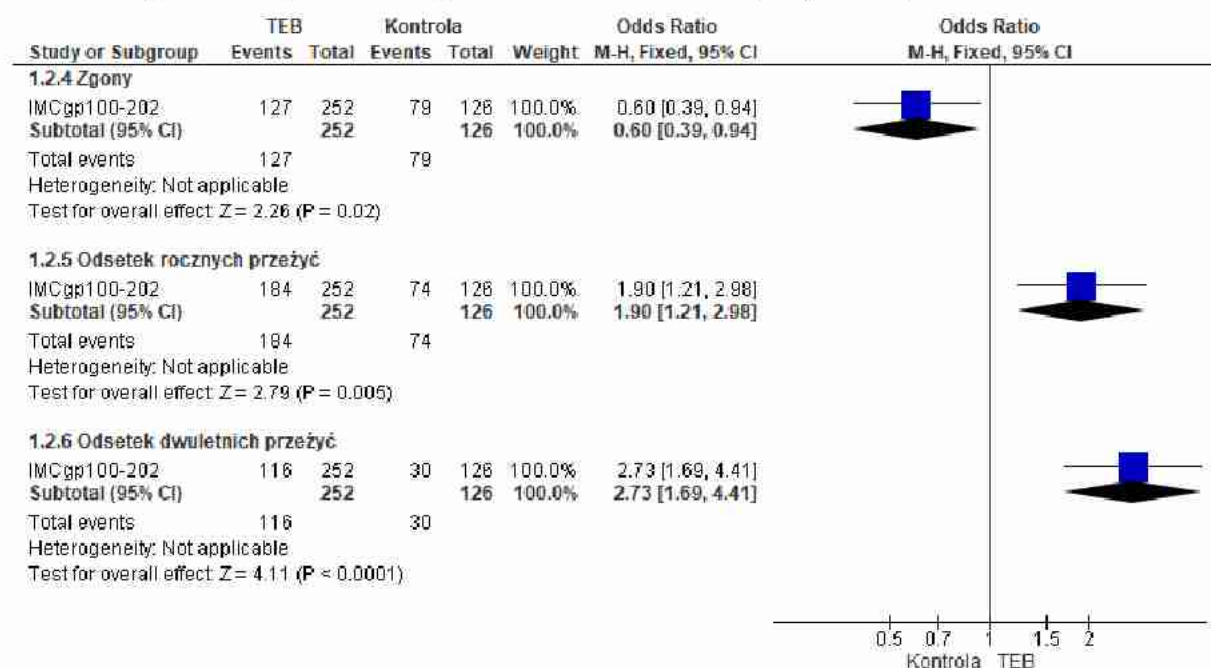
* wyniki OS w RAS dla mediany czasu obserwacji 15,2 mies.

Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Przeżycie całkowite (RD) - data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).

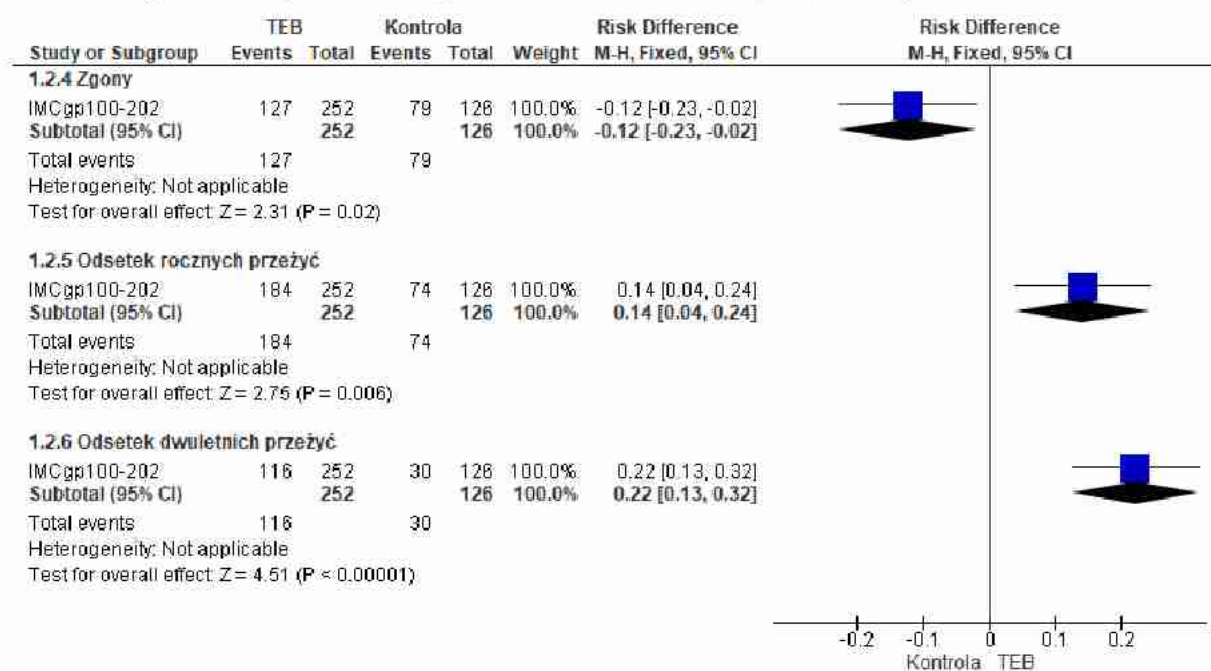


* wyniki OS w RAS dla mediany czasu obserwacji 15,2 mies.

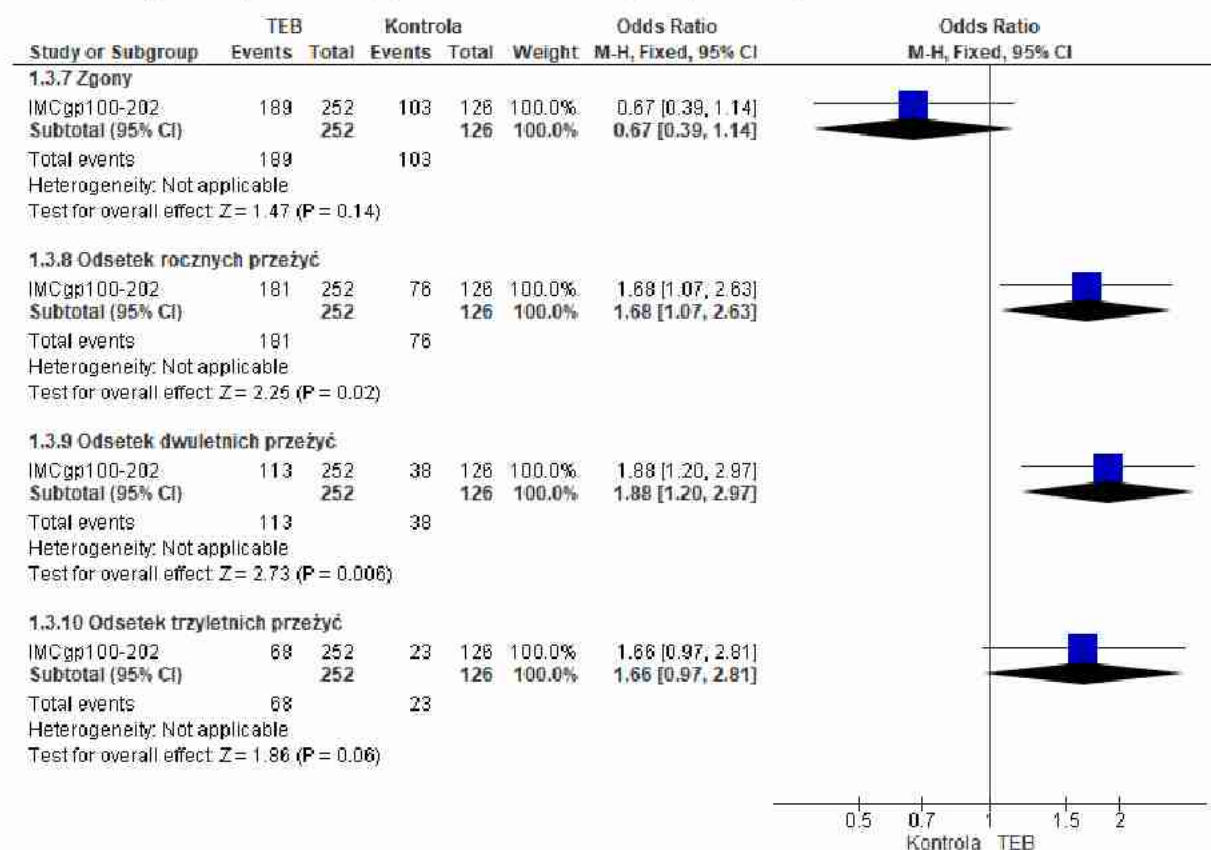
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OR) - data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.).



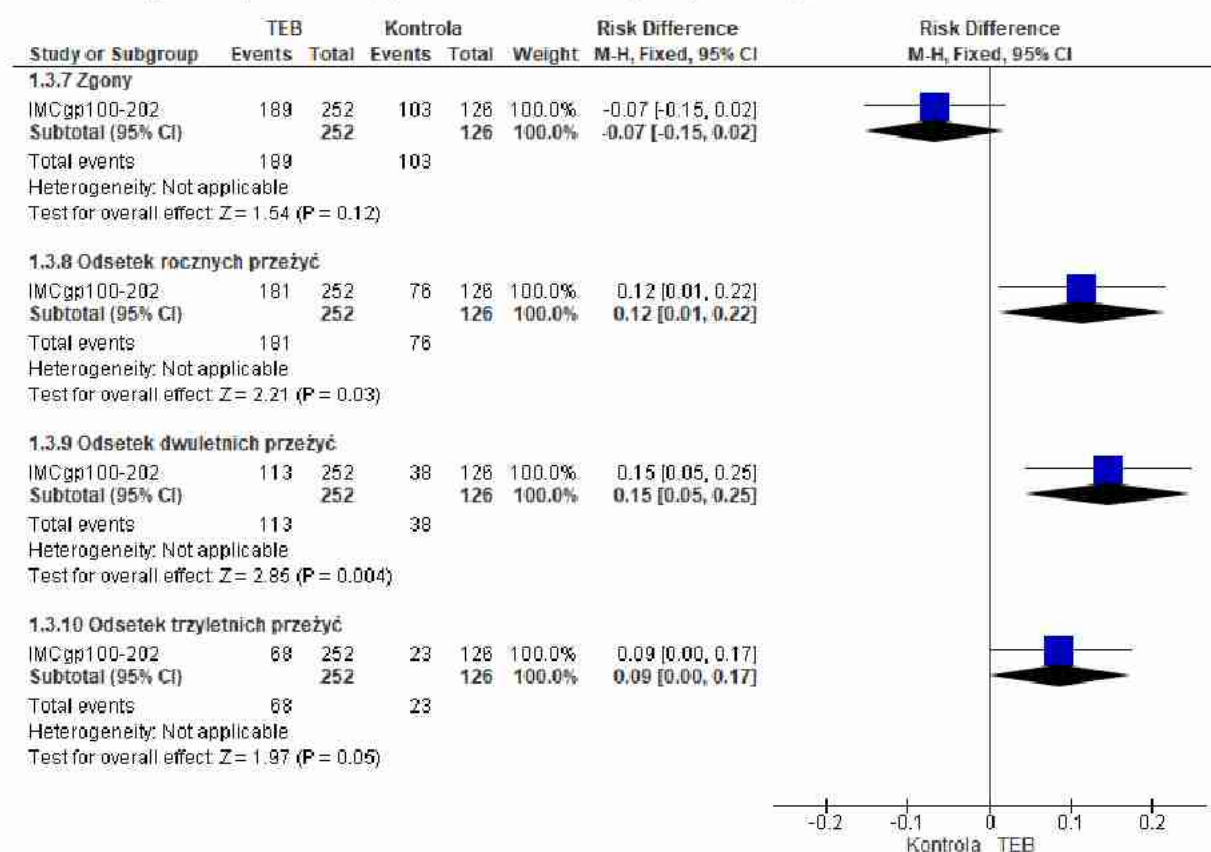
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (RD) - data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.).



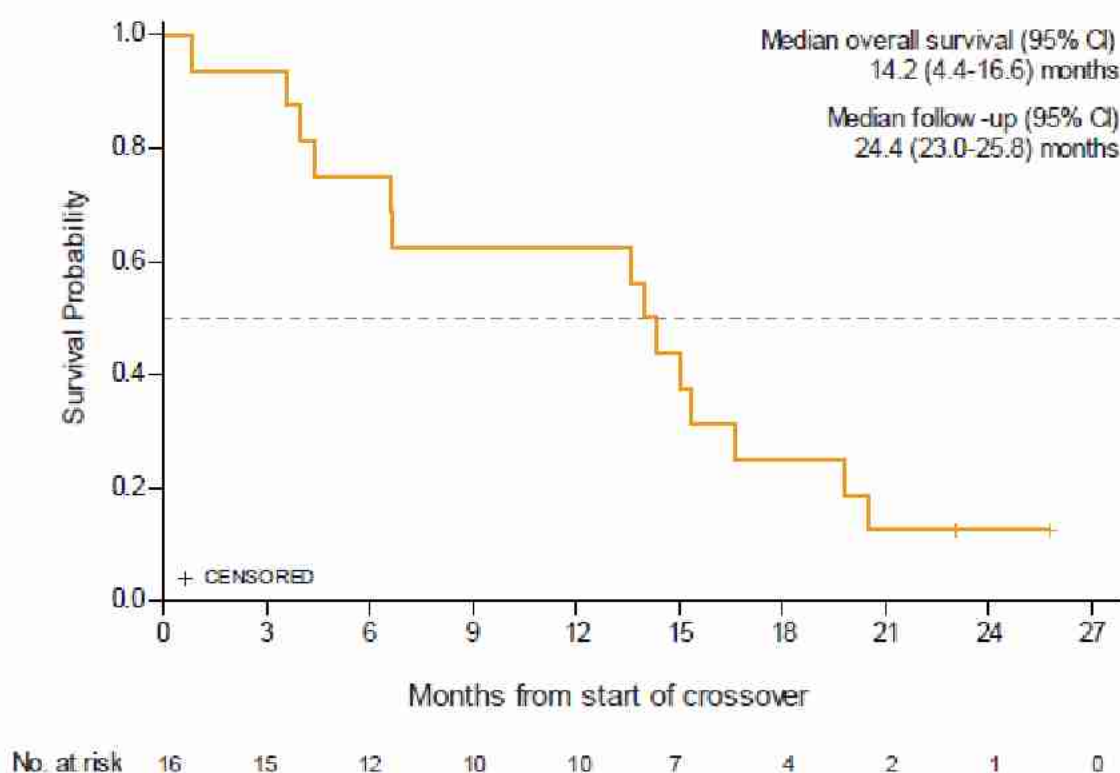
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OR) - data odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.).



Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (RD) - data odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.).



Rys. 17. OS od początku zmiany leczenia u pacjentów, którzy zmienili leczenie na TEB (z grupy kontrolnej) w badaniu IMCgp100-202- wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.

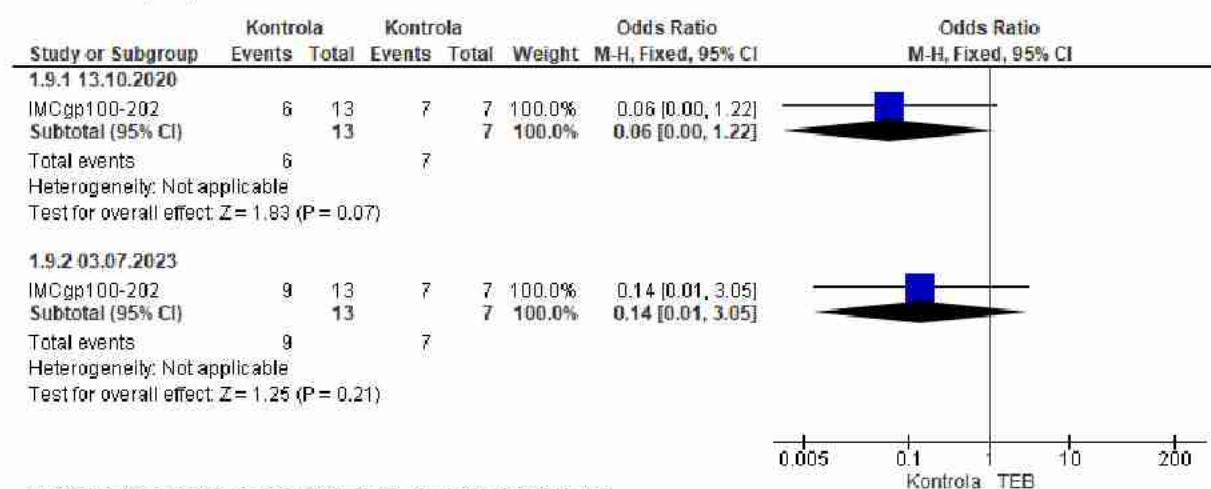


Większa skuteczność tebentafuspu pod względem parametru OS obserwowana jest również w przypadku analizy poszczególnych podgrup. W większości przypadków różnica pomiędzy analizowanymi grupami jest istotna statystycznie. W przypadku podgrupy chorych, przypisanych w ramieniu kontrolnym do leczenia dakarbazyną, zgodnie z datą odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.), odnotowano że w ramieniu tebentafuspu ryzyko zgonu było istotnie statystycznie o 71% niższe w grupie TEB w porównaniu do kontroli (HR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,86], $p<0,05$). Zaobserwowano również, że odsetek zgonów był niższy w ramieniu TEB w porównaniu do kontroli (46% vs 100%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 1,22], $p=ns$; RD=-0,54 [95%CI: -0,85; -0,23], $p=0,0007$; $NNT_{14,1 \text{ mies.}}=2$ [95%CI: 2; 5]. W przypadku daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.), odnotowano, że w ramieniu tebentafuspu ryzyko zgonu było istotnie statystycznie o 72% niższe w grupie TEB w porównaniu do kontroli (HR=0,28 [95%CI: 0,10; 0,73], $p<0,05$). Odsetek zgonów był niższy w ramieniu TEB w porównaniu do kontroli (69% vs 100%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 3,05], $p=ns$; RD=-0,31 [95%CI: -0,60; -0,01], $p=0,04$; $NNT_{43,3 \text{ mies.}}=4$ [95%CI: 2; 91].

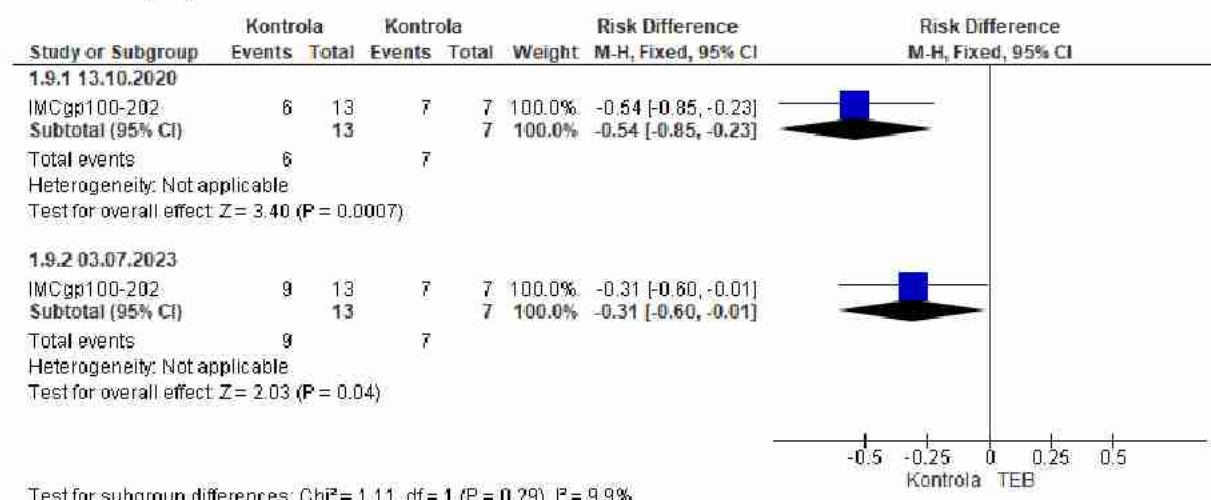
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola - podgrupa DAK, wyniki. Przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgony w podgrupie DAK dla daty odcięcia 13 października 2020 r.	6 (46) / 7 (100)	13 / 7	0,06 [0,003; 1,22]	ns	-0,54 [-0,85; -0,23]	0,0007	2 [2; 5]
Zgony w podgrupie DAK dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	9 (69) / 7 (100)	13 / 7	0,14 [0,01; 3,05]	ns	-0,31 [-0,60; -0,01]	0,04	4 [2; 91]

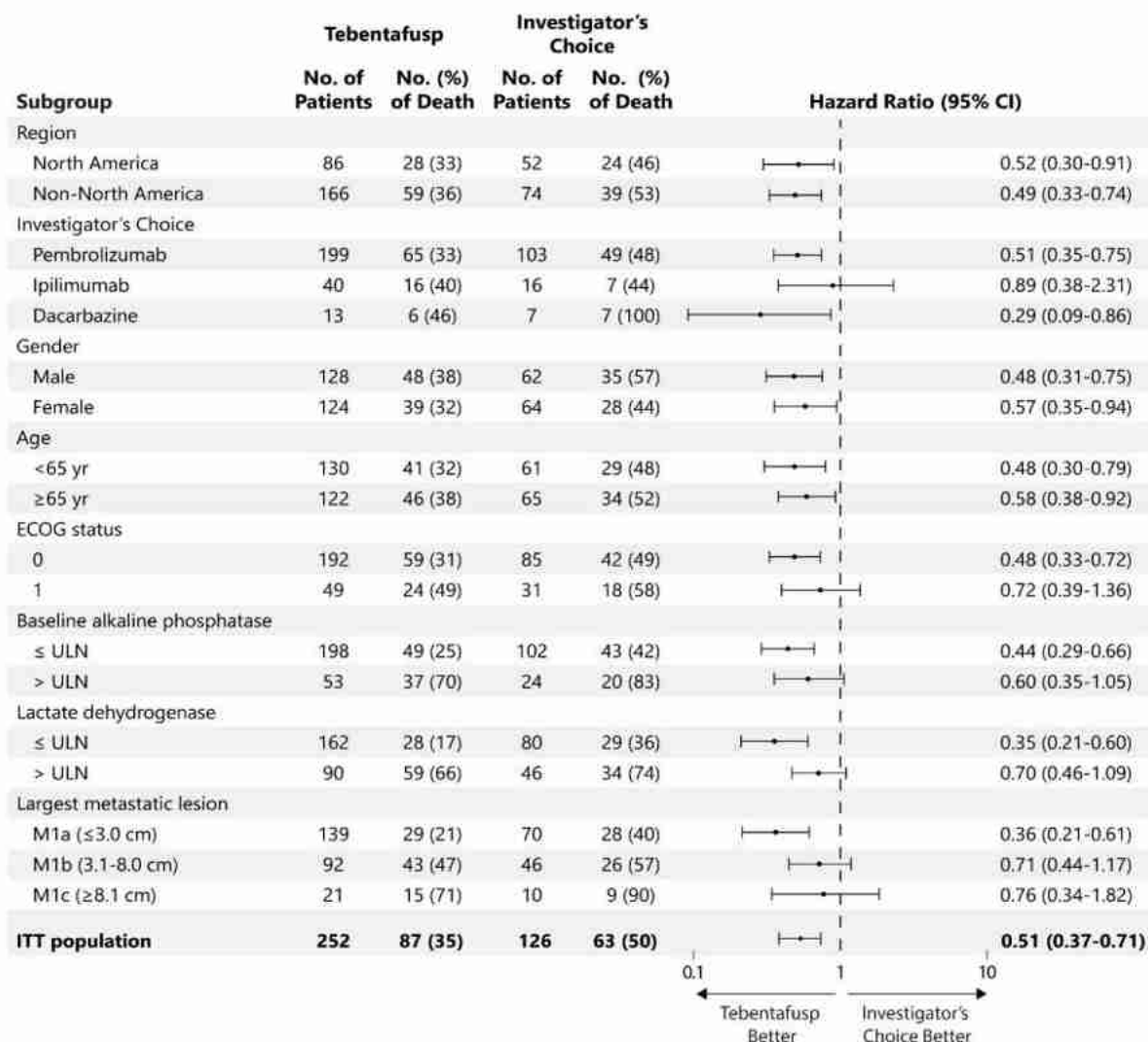
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola - podgrupa DAK. Przeżycie całkowite (OR).



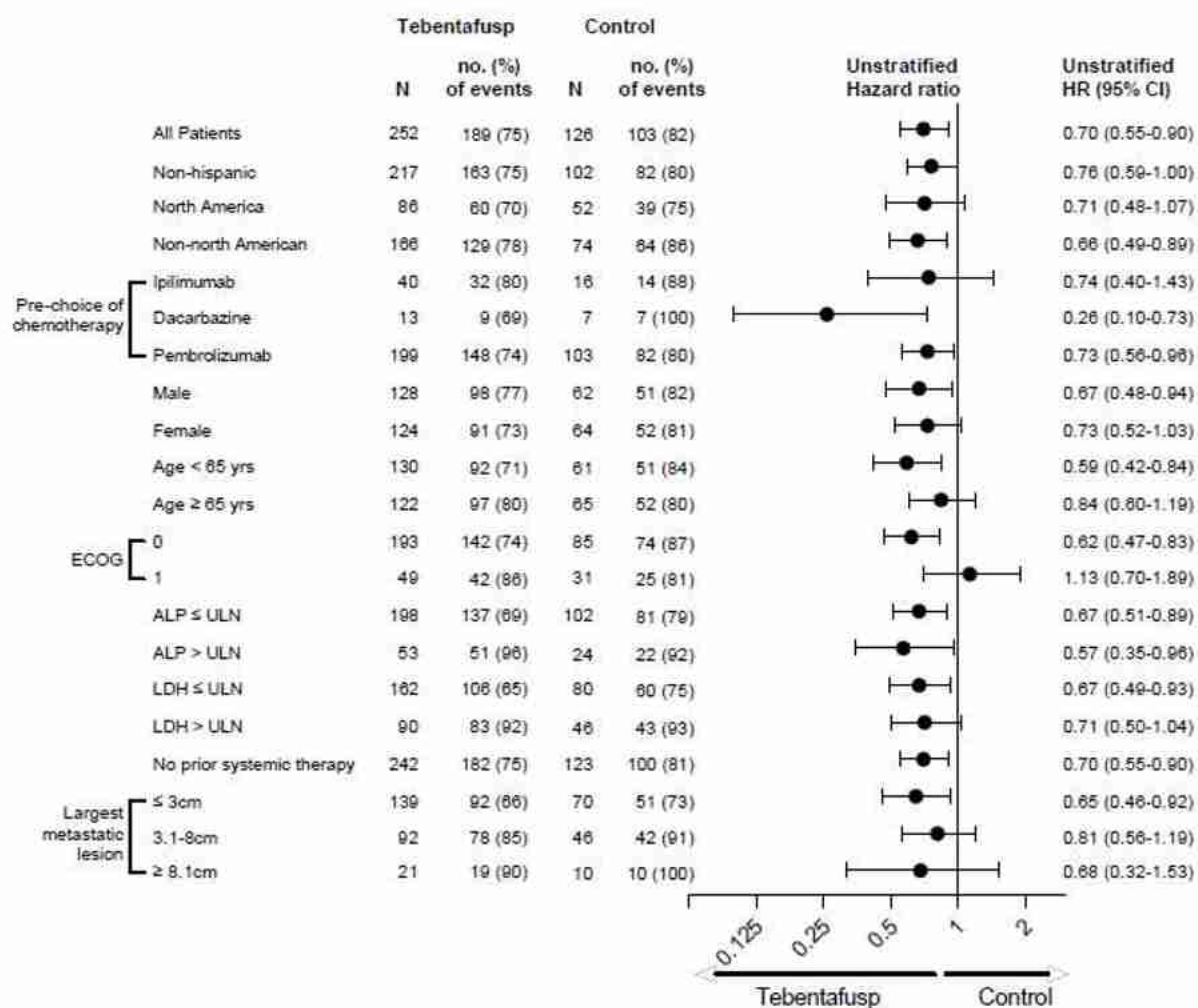
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola - podgrupa DAK. Przeżycie całkowite (RD).



Rys. 20. Analiza OS w poszczególnych podgrupach pacjentów w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



Rys. 21. Analiza OS w poszczególnych podgrupach pacjentów w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



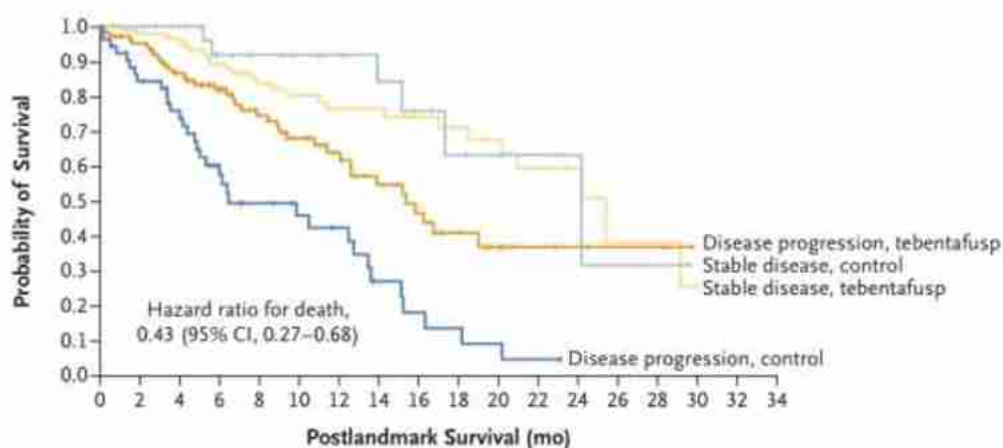
ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*); LDH - dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

Dla daty odcięcia 13 października 2020 r. w analizie punktowej (ang. *landmark-based analysis*) obejmującej chorych z różnymi poziomami odpowiedzi na leczenie do 100. dnia obserwacji, krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego rozchodzą się na korzyść stosowania tebentafuspu. W przypadku krzywych Kaplana-Meiera, dotyczących OS u chorych z najlepszą odpowiedzią całkowitą, dla choroby stabilnej krzywe mają zbliżony przebieg w obydwu grupach, natomiast w przypadku progresji choroby zauważalna jest istotna różnica na korzyść stosowania tebentafuspu. Krzywa przedstawiająca grupę kontrolną jest znacząco obniżona w stosunku do krzywej przedstawiającej grupę tebentafuspu. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła u chorych z progresją choroby (jako najlepszą odpowiedzią całkowitą do 100. dnia obserwacji) w grupie TEB 15,3 [95%CI: 12,0; nr] mies., a w grupie kontroli 6,5 [95%CI: 4,9; 13,4] mies. Stosowanie tebentafuspu było związane z istotnie statystycznie niższym o 57% ryzykiem zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej, w której wystąpiła progresja choroby (jako najlepsza odpowiedź całkowita) przed 100. dniem terapii (HR=0,43 [95%CI: 0,27; 0,68], $p<0,05$). Korzyść ta wydawała się być niezależna od zmiennych prognostycznych uwzględnianych na początku badania. U

niektórych pacjentów wystąpiła regresja niektórych zmian docelowych pomimo wystąpienia progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi.

Dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. w analizie punktowej (ang. *landmark-based analysis*) obejmującej chorych z różnymi poziomami odpowiedzi na leczenie do 100. dnia obserwacji, krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego u chorych z PD, CP lub PR oraz SD przedstawiono na Rys. 23 i Rys. 24. U pacjentów, którzy uzyskali BOR w postaci progresji choroby do 100. dnia po randomizacji, przeżycie całkowite po 100. dniu było istotnie statystycznie dłuższe w grupie tebentafuspem niż w grupie kontrolnej o 38%: HR=0,62 [95%CI: 0,44; 0,89], $p<0,05$. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła u tych chorych w grupie TEB 15,1 [95%CI: 11,5; 17,4] mies., a w grupie kontroli 10,1 [95%CI: 5,4; 13,6] mies. W przypadku chorych, którzy uzyskali jako BOR do 100. dnia po randomizacji CR lub PR, jak również u chorych, którzy uzyskali jako BOR do 100. dnia po randomizacji SD, przeżycie całkowite po 100. dniu było porównywalne w obu ramionach badania, odpowiednio HR=0,82 [95%CI: 0,20; 5,44], $p=ns$ (mediana nr [95%CI: 15,7; nr] mies. w ramieniu TEB i 31,0 [95%CI: 17,6; nr] mies. w ramieniu kontroli) oraz HR=0,86 [95%CI: 0,55; 1,38], $p=ns$ (mediana 26,3 [95%CI: 23,2; 32,3] mies. w ramieniu TEB i 24,5 [95%CI: 17,2; 39,9]mies. w ramieniu kontroli).

Rys. 22. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego po 100. dniu u chorych z BOR w postaci PR lub SD* - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.

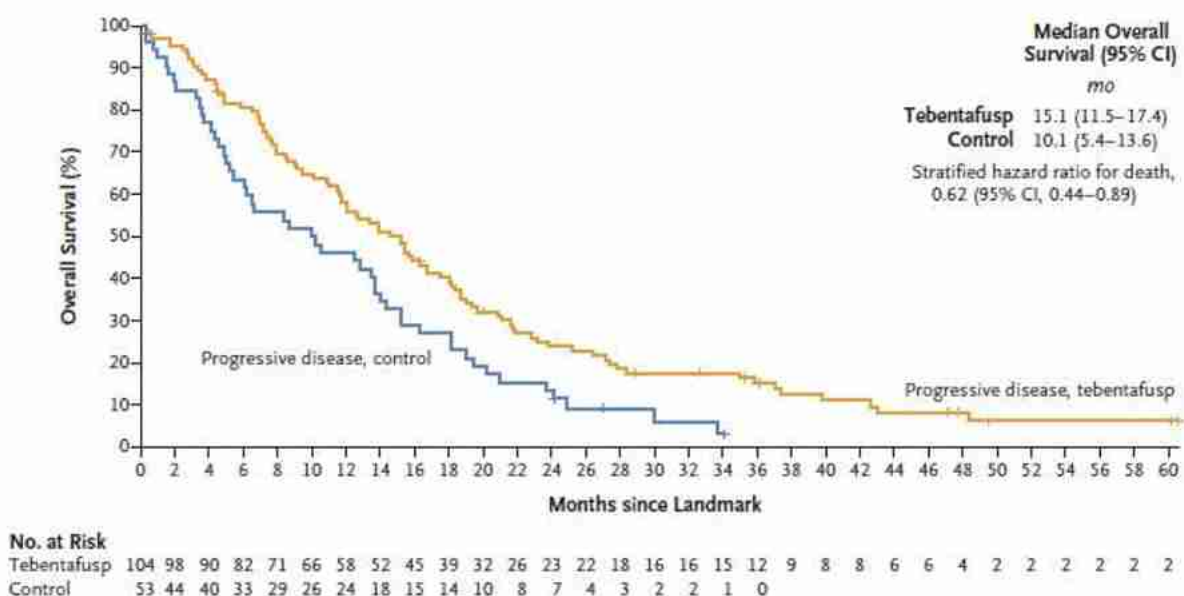


No. at Risk

Stable disease, tebentafusp	101	89	82	67	53	45	37	32	26	21	17	12	7	3	3	0
Stable disease, control	34	32	29	20	17	15	13	10	7	5	4	3	2	1	1	0
Disease progression, tebentafusp	105	92	78	62	47	38	29	22	17	11	6	4	3	2	2	0
Disease progression, control	53	42	35	23	16	13	11	6	4	3	2	1	0			

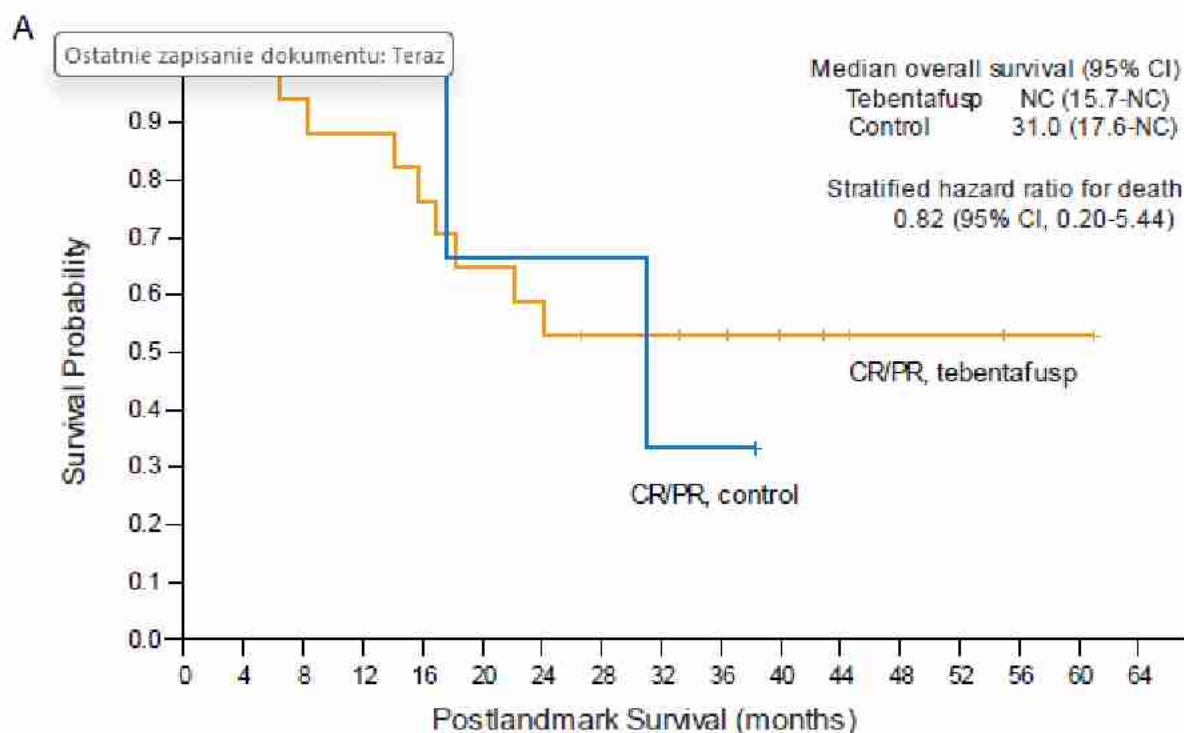
* krzywe Kaplana-Meiera (KM) dotyczą oszacowań OS u pacjentów, którzy mieli PR lub SD jako BOR przed 100. dniem terapii; HR dla zgonu dotyczy pacjentów, u których najlepszą ogólną odpowiedzią była progresja choroby.

Rys. 23. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego po 100. dniu u chorych z BOR w postaci PD* - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.



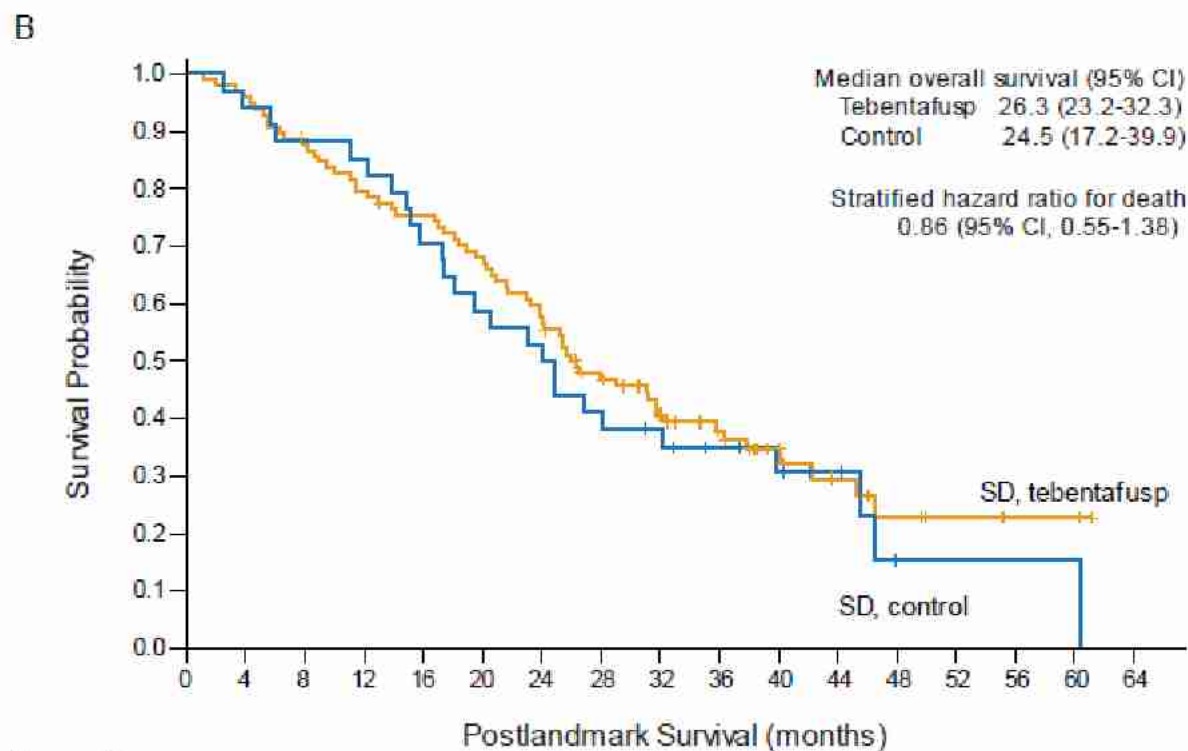
* krzywe Kaplana-Meiera (KM) dotyczą oszacowań OS u pacjentów, którzy mieli przed 100. dniem terapii PD jako BOR według RECIST v1.1.

Rys. 24. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego po 100. dniu u chorych z BOR w postaci CR/PR lub SD* - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.



No. at risk

Tebentafusp	17	17	17	17	16	15	15	15	13	12	11	11	10	9	8	8	8	7	7	6	5	5	4	2	2	2	2	2	1	1	1	0
Control	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0											



No. at risk

Tebentafusp	99	97	94	89	85	80	77	73	72	69	65	59	55	47	42	39	32	28	24	21	16	12	10	8	6	4	4	4	2	2	2	0
Control	34	34	32	31	30	30	29	27	24	22	20	19	18	15	14	13	12	10	9	8	7	6	5	3	1	1	1	1	1	1	1	0

* krzywe Kaplana-Meiera (KM) dotyczą oszacowań OS u pacjentów, którzy mieli przed 100. dniem terapii jako BOR: A) CR/PR lub B) SD według RECIST v1.1.

Korzyści dotyczące przeżycia całkowitego zaobserwowano również wśród pacjentów, u których podczas leczenia nie odnotowano zmniejszenia masy guza, a jedynie wzrost jego masy jako najlepszą zmianę (patrz tabela poniżej). Dodatkowo, u większej ilości pacjentów w grupie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej, wystąpiła regresja guza, która nie spełniała kryteriów RECIST dla odpowiedzi częściowej. W obydwu grupach regresja guza wiązała się z dłuższym przeżyciem całkowitym (Nathan 2021).

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) u istotnie statystycznie mniejszej ilości chorych w grupie TEB w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano wzrost masy guza: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,89], p=0,02; RD=-0,14 [95%CI: -0,26; -0,03], p=0,01; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 4; 31], z czego porównywalna ilość chorych w obydwu grupach przeżyła ≥ 12. miesięcy: OR=1,10 [95%CI: 0,51; 2,37], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,10; 0,13], p=ns; NNT_{14,1 mies.}=na.

Z kolei u istotnie statystycznie większej ilości chorych w grupie TEB w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie masy guza: OR=2,03 [95%CI: 1,19; 3,49], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,26], p=0,005; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 4; 23], z czego porównywalna ilość chorych w obydwu grupach przeżyła ≥ 12. miesięcy: OR=2,00 [95%CI: 0,54; 7,40], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns; NNT_{14,1 mies.}=na.

U pacjentów bez zmniejszenia masy guza przed 100. dniem terapii, ryzyko zgonu było o 49% niższe w grupie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontroli (HR=0,51 [95%CI: 0,33;0,79], p<0,05).

W przypadku daty odcięcia z 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie tebentafuspu niż w grupie kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie guza (40% vs. 24%; OR=2,09 [95%CI: 1,22; 3,58], p=0,007; RD=0,16 [95%CI: 0,05; 0,26], p=0,004; NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 4; 20]) oraz u istotnie statystycznie mniejszego odsetka – zwiększenie guza (54% vs 70%, OR=0,51 [95%CI: 0,31; 0,85], p=0,01; RD=-0,16 [95%CI: -0,27; -0,04], p=0,007; NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 4; 24]). Dla tej daty odcięcia nie podano jednak informacji na temat przeżycia całkowitego u tych chorych.

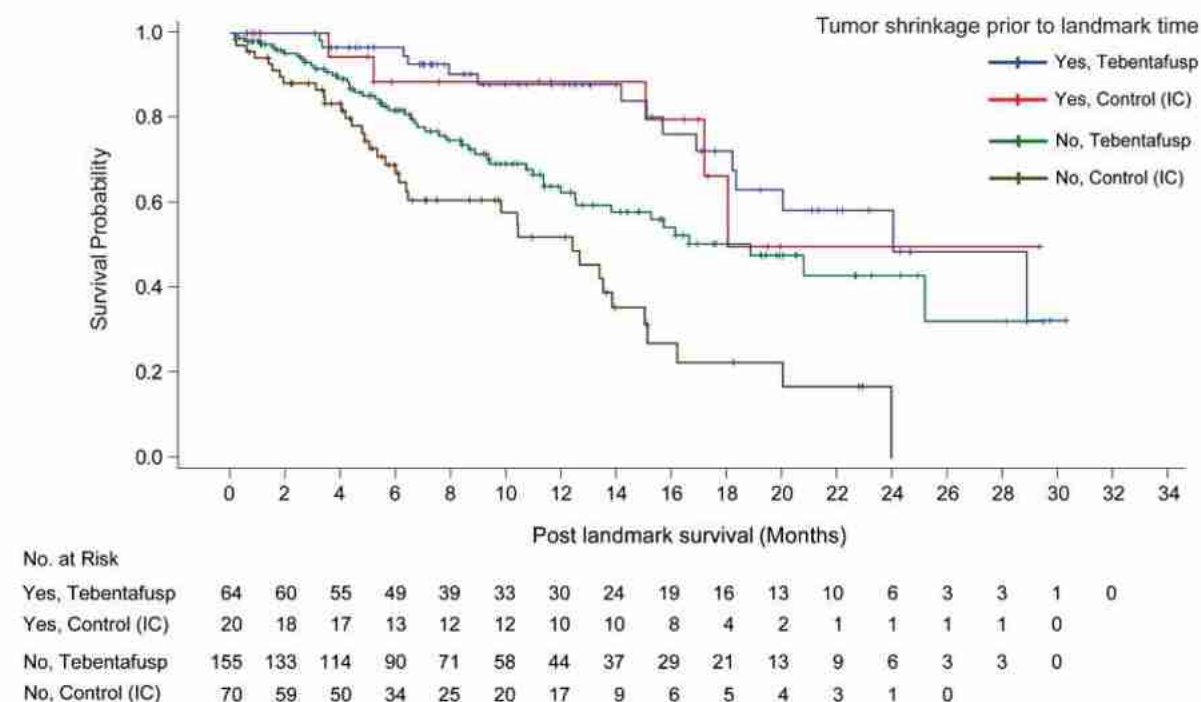
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Chorzy ze zmienioną masą guza - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.							
Wzrost masy guza	127*(55)/ 66* (70)	231/ 95	0,54 [0,32; 0,89]	0,02	-0,14 [-0,26; -0,03]	0,01	7 [4; 31]
chorzy którzy przeżyli ≥ 12. mies.	25* (20)/ 12* (18)	127/ 66	1,10 [0,51; 2,37]	ns	0,02 [-0,10; 0,13]	ns	na
Zmniejszenie masy guza	91* (39)/ 23* (24)	231/ 95	2,03 [1,19; 3,49]	0,01	0,15 [0,05; 0,26]	0,005	7 [4; 23]
chorzy którzy przeżyli ≥ 12. mies.	21* (23)/ 3* (15)	91/ 23	2,00 [0,54; 7,40]	ns	0,10 [-0,06; 0,26]	ns	na
Data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.							

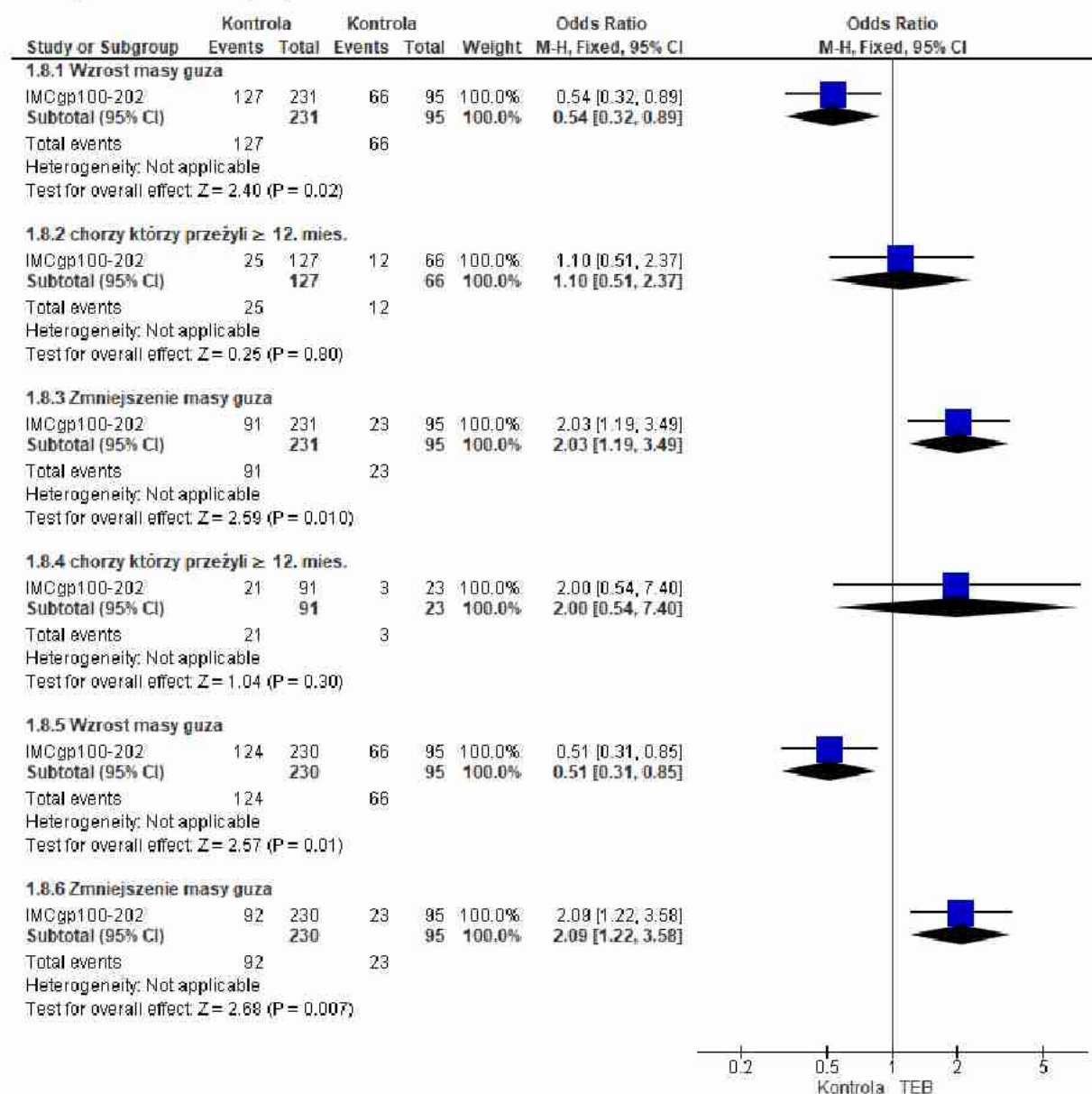
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Wzrost masy guza	124* / 66*	230 / 95	0,51 [0,31; 0,85]	0,01	-0,16 [-0,27; -0,04]	0,007	7 [4; 24]
Zmniejszenie masy guza	92* / 23*	230 / 95	2,09 [1,22; 3,58]	0,007	0,16 [0,05; 0,26]	0,004	7 [4; 20]

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 25. Krzywe Kaplana-Meiera u pacjentów ze zmienioną masą guza przed 100. dniem terapii w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).

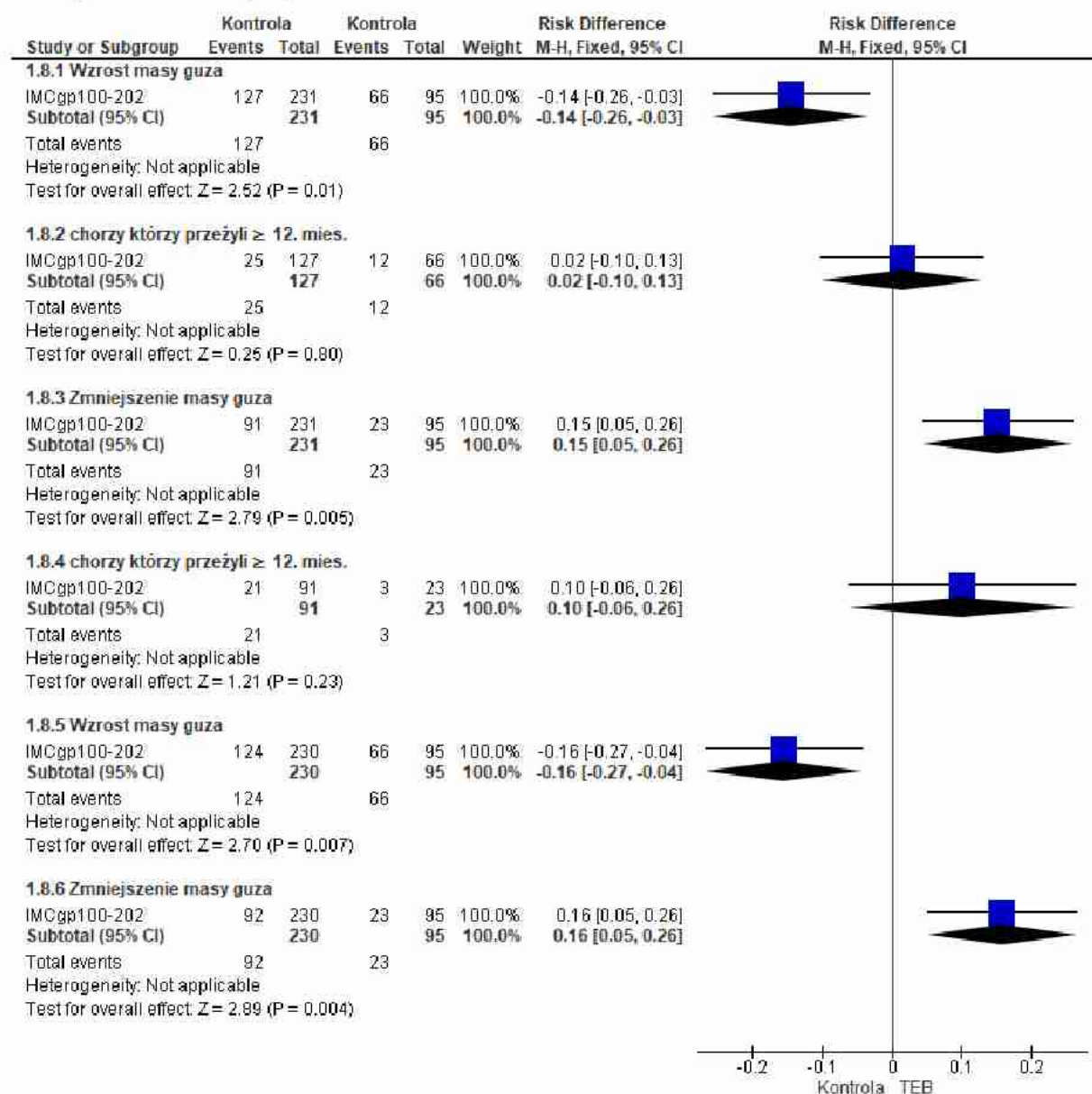


Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Chorzy ze zmienioną masą guza - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie całkowite (OR).



2 ostatnie punkty dotyczą daty odcięcia 03.07.2023, pozostałe 13.10.2020.

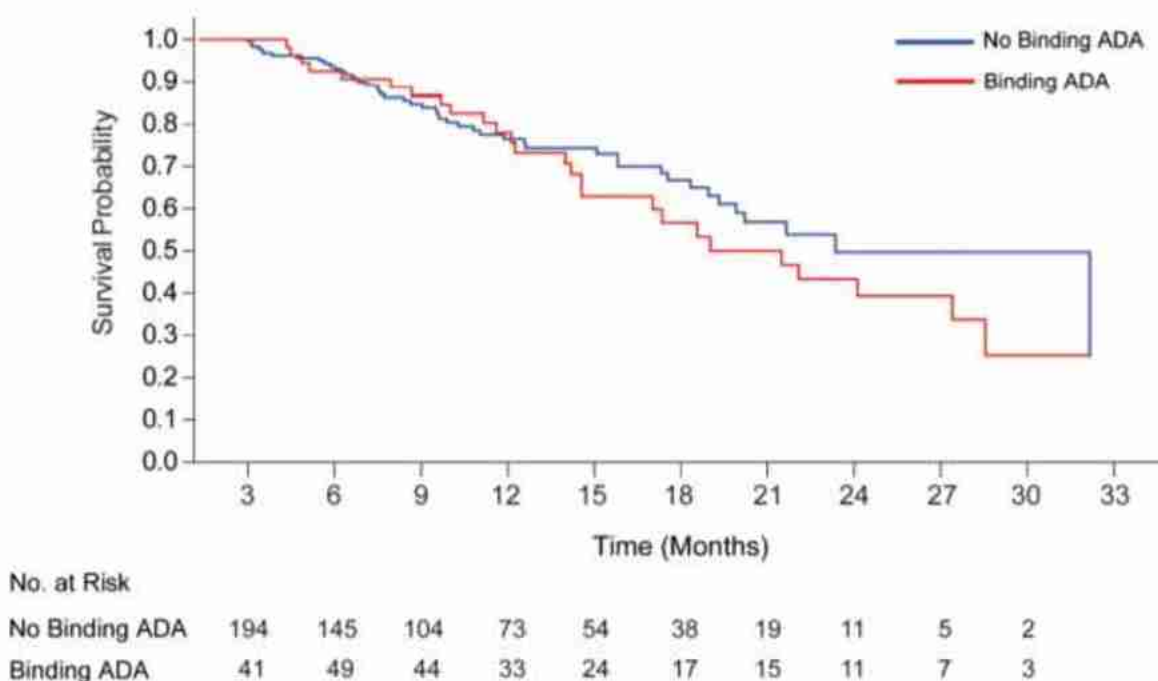
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Chorzy ze zmienioną masą guza - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie całkowite (RD).



2 ostatnie punkty dotyczą daty odcięcia 03.07.2023, pozostałe 13.10.2020.

Na Rys. 28 przedstawiono oszacowania wg Simon-Makuch, dotyczące przeżycia całkowitego w populacji chorych podzielonych ze względu na obecność przeciwciał anti-tebentafusp (oznaczonych jako ADA - ang. *anti-drug antibodies*). Oszacowania rozpoczęto w 3. miesiącu terapii. Chorzy przechodzili z grupy niewiążącej ADA do grupy wiążącej ADA w momencie pierwszego wykrycia przeciwciał. Na podstawie oszacowanej w publikacji pełnotekstowej wartości OR=1,27 [95%CI: 0,79; 2,02] można sądzić, że brak jest dowodów przemawiających za związkiem OS z wytwarzaniem ADA.

Rys. 28. Oszacowania wg Simon-Makuch, dotyczące przeżycia całkowitego u pacjentów przyjmujących tebentafusp w zależności od obecności przeciwciał anty-tebentafusp - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



5.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

PFS zdefiniowano jako czas, jaki upłynął od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 w ocenie badacza) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego, które wystąpi jako pierwsze.

Zgodnie z danymi dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie TEB wynosiła 3,3 [95%CI: 3,0; 5,0] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. Oszacowano również, że stosowanie tebentafuspu związane było z istotnym statystycznie niższym o 27% ryzykiem progresji lub zgonu (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,01) w porównaniu do kontroli.

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy nie mieli progresji choroby lub zgonu do 6. miesiąca terapii odnotowano w grupie TEB w porównaniu do kontroli (31% vs 19%): OR=1,91 [95%CI: 1,13; 3,20], p=0,01; RD=0,12 [95%CI: 0,03; 0,21], p=0,009; NNT_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 34].

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji wykazują wczesne oddzielenie krzywych dla TEB i kontroli, które utrzymywało się w czasie.

Zidentyfikowano również dane dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.), zgodnie z którymi mediana PFS w grupie TEB wynosiła [redacted]; dane wewnętrzne Wnioskodawcy - eGVD).

W przypadku daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3), mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie TEB wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. Stosowanie tebentafuspu związane było z istotnym

statystycznie niższym o 24% ryzykiem progresji lub zgonu (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], $p<0,05$) w porównaniu do kontroli.

Na korzyść tebentafuspu w porównaniu do kontroli raportowano PFS 1-roczone (17% vs 9%) - wynik istotny statystycznie (OR=2,15 [95%CI: 1,07; 4,33], $p=0,03$, RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], $p=0,02$, NNT_{43,3mies.}=12 [95%CI: 7; 65]), oraz PFS 2-letnie (8% vs 3%) i PFS 3-letnie (4% vs 0%) - wyniki istotne statystycznie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio OR=2,63 [95%CI: 0,88; 7,86], $p=0,08$, RD=0,05 [95%CI: 0,002; 0,09], $p=0,04$, NNT_{43,3mies.}=21 [95%CI: 11; 430] oraz OR=10,95 [95%CI: 0,64; 188,47], $p=0,10$, RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], $p=0,004$, NNT_{43,3mies.}=26 [95%CI: 16; 79]).

Na podstawie protokołu badania, leczenie tebentafuspelem przerywano po potwierdzeniu progresji choroby na podstawie RECIST v1.1, chyba że spełnione zostały kryteria leczenia wykraczające poza początkową progresję,¹³ w związku z czym leczenie tebentafuspelem trwało dłużej niż czas do pierwszej progresji choroby¹⁴, a korzyści z leczenia widać na parametrze OS (patrz rozdz. 5.1).

Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali przypisane leczenie w ramach badania po początkowej progresji choroby, wyniósł 43,3% w grupie leczonej tebentafuspelem i 14,3% w grupie kontroli. Mediana czasu trwania leczenia po początkowej progresji choroby wynosiła odpowiednio 1,9 miesiąca (zakres: 0,1 do 28,8) i 1,1 miesiąca (zakres: 0,10 do 13,0) (data odcięcia 13 października 2020 r.; raport CADTH).¹⁵

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie wolne od progresji (PFS).

Punkt końcowy ^a	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS - odsetek w 6. mies.	78 (31) / 24 (19)	252 / 126	1,91 [1,13; 3,20]	0,01	0,12 [0,03; 0,21]	0,009	9 [5; 34]
PFS - odsetek w 12. mies.	43* (17) / 11* (9)	252 / 126	2,15 [1,07; 4,33]	0,03	0,08 [0,02; 0,15]	0,02	12 [7; 65]
PFS - odsetek w 24. mies.	20* (8) / 4* (3)	252 / 126	2,63 [0,88; 7,86]	0,08	0,05 [0,002; 0,09]	0,04	21 [11; 430]
PFS - odsetek w 36. mies.	10* (4) / 0* (0)	252 / 126	10,95 [0,64; 188,47]	0,10	0,04 [0,01; 0,07]	0,004	26 [16; 79]

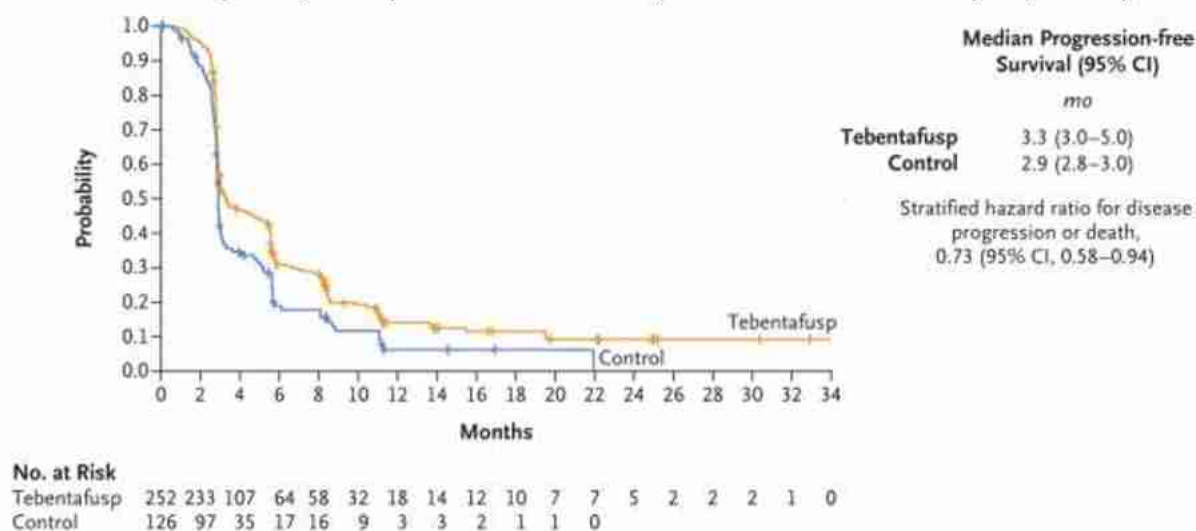
¹³ Tj. zgodnie z badaniem klinicznym brak objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na klinicznie istotne PD; brak spadku sprawności wg skali ECOG; brak potencjalnego zagrożenia względem ważnych organów/anatomicznie kluczowych obszarów (np. kompresja rdzenia kręgowego, pogorszenie funkcji wątroby) wymagającego natychmiastowego alternatywnej interwencji lub gdy kontynuacja badanego leczenia uniemożliwiłaby wdrożenie takiej interwencji; niespełnianie żadnego z kryteriów do przerywania badanego leczenia (m.in. nieakceptowalna toksyczność czy cięża, Nathan 2021).

¹⁴ Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 163,0 (zakres od 1 do 1016, średnia 219,5, odchylenie standardowe 191,6) dni w grupie tebentafuspu i 65,0 (zakres od 1 do 658, średnia 118,9 odchylenie standardowe 130,3) dni w grupie z wyborem badacza. Mediana względnej intensywności dawki wyniosła 100,0% w grupie tebentafuspu i grupie z wyborem badacza (zakres odpowiednio od 95% do 100% i od 100% do 100%) – data odcięcia 13.10.2020 (raport CADTH).

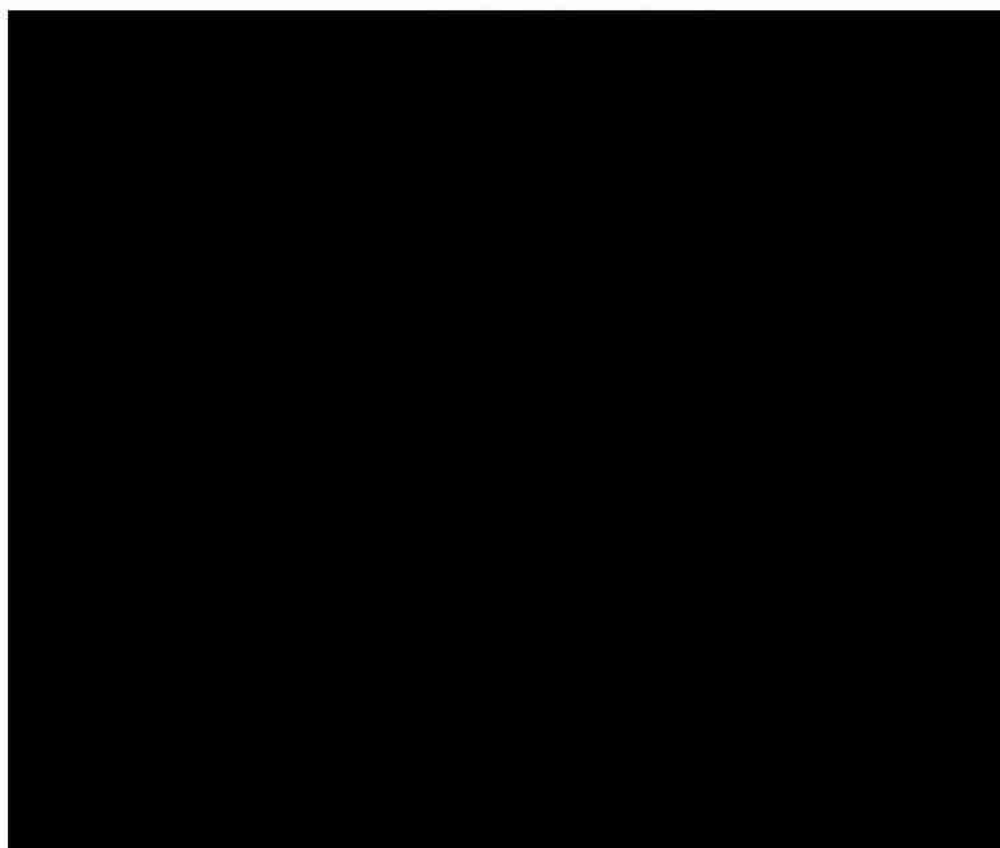
¹⁵ 21,5% wszystkich podań tebentafuspu w trakcie badania podano po progresji choroby (Kimmtrak ChPL).

^ PFS roczne i dłuższe pokazano dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. wg Hassel 2023, a krótsze dla daty odcięcia 13.10.2020 r. wg Nathan 2021; * obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

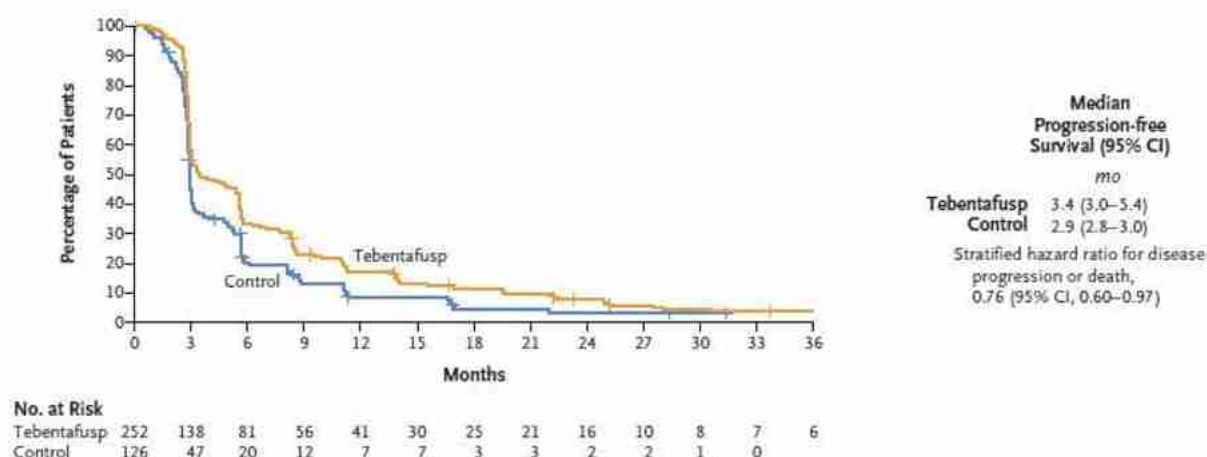
Rys. 29. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu IMCgp100-202 - dane dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



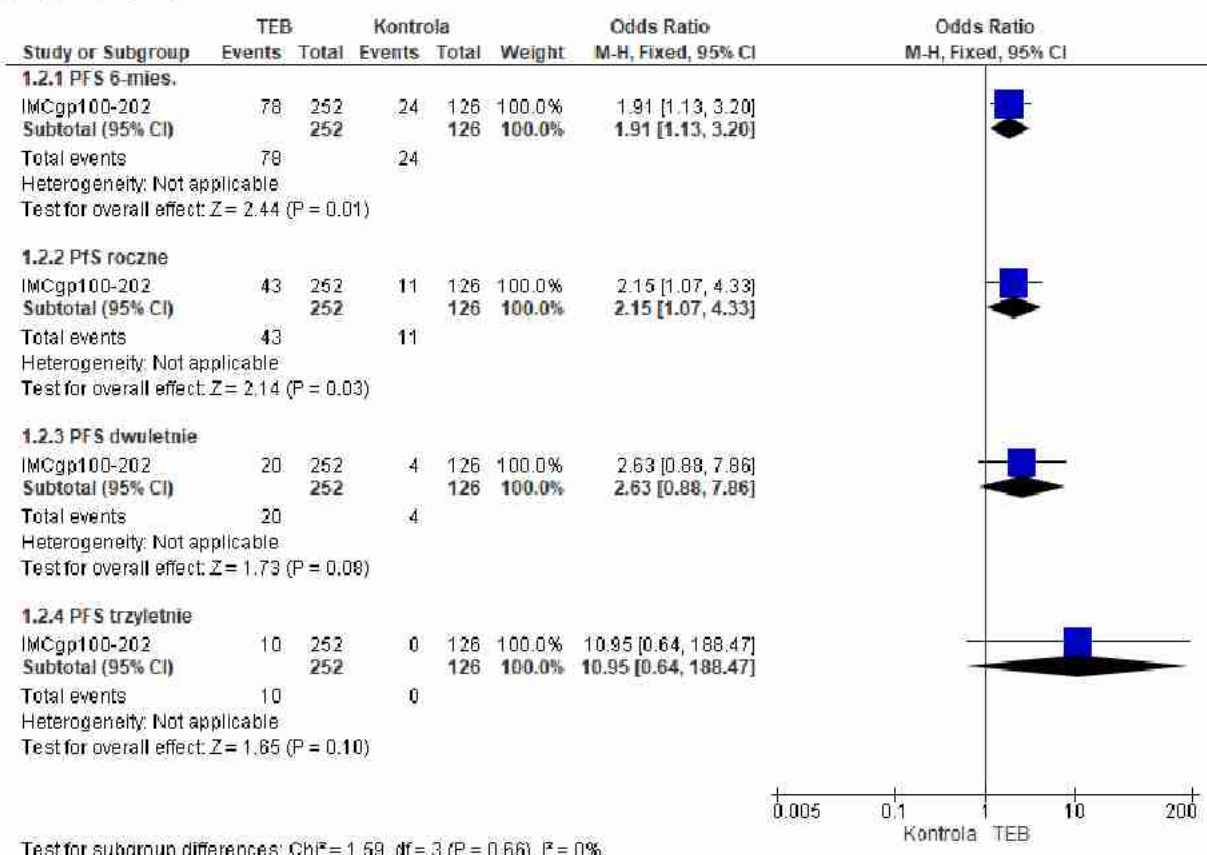
Rys. 30. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu IMCgp100-202 - dane dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.; dane wewnętrzne Wnioskodawcy - eGVD).



Rys. 31. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu IMCgp100-202 - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.

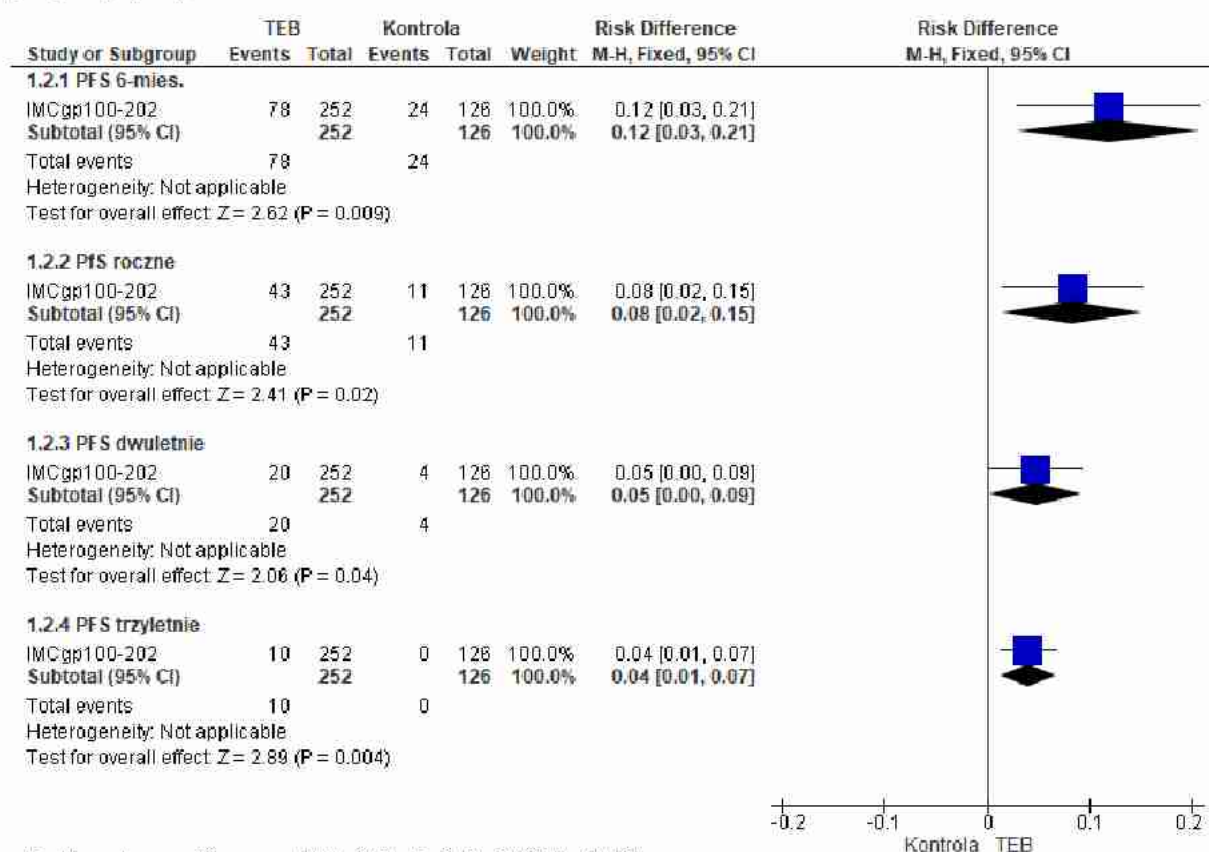


Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie wolne od progresji (OR).



PFS 6-mies. dla daty odcięcia 13 października 2020 r., reszta dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.

Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie wolne od progresji (RD).



PFS 6-mies. dla daty odcięcia 13 października 2020 r., reszta dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.

5.3 Druga progresja choroby (PFS2)

Zgodnie z wynikami pierwszej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji 11,2 mies.) w badaniu IMCgp100-202, mediana PFS2 była trochę dłuższa w grupie TEB w porównaniu do kontroli: 9,2 [95%CI: 8,3; 11,2] mies. vs 8,3 [95%CI: 6,9; 9,7] mies. Ryzyko drugiej progresji choroby było o 21% niższe w grupie TEB, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR=0,79 [95%CI: 0,59; 1,06], p=ns - wynik nie wykazał istotności satystycznej.

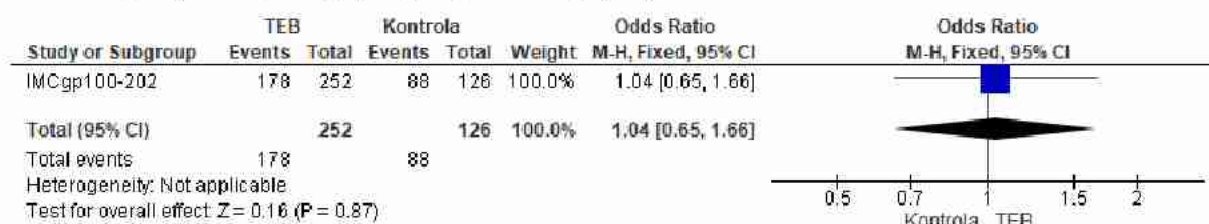
Dodatkowo oszacowano, że przewidywany odsetek PFS2 w 6. miesiącu był porównywalny w obydwu grupach: OR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,09; 0,11], p=ns; NNT_{11,2 mies.}=na.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - dane dla mediany czasu obserwacji 11,2 mies. Druga progresja choroby (PFS2).

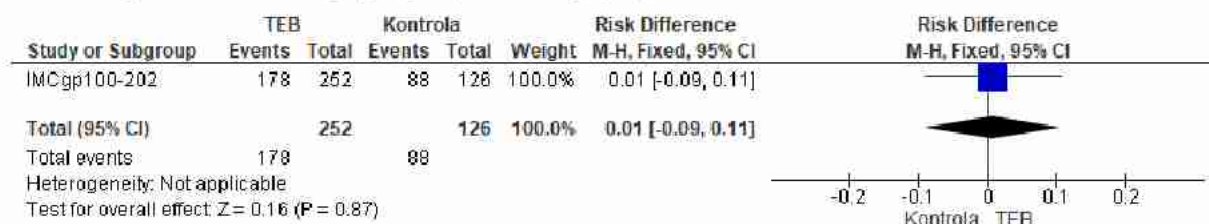
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przewidywany odsetek PFS2 w 6. miesiącu	178* (71) / 88* (70)	252 / 126	1,04 [0,65; 1,66]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - dane dla mediany czasu obserwacji 11,2 mies. Druga progresja choroby (OR).



Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - dane dla mediany czasu obserwacji 11,2 mies. Druga progresja choroby (RD).



5.4 Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Poniżej przedstawiono wyniki dla czasu do uzyskania odpowiedzi (odpowiedzi obiektywnej, tj. całkowitej lub częściowej) i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) zdefiniowano jako czas od uzyskania pierwszej udokumentowanej odpowiedzi częściowej lub całkowitej do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze.

Według wyników pierwszej analizy okresowej 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był dłuższy w grupie kontroli w porównaniu do TEB. W grupie TEB wynosił 2,9 [95%CI: 1,2; 22,2] mies., a w grupie kontroli 4,1 [95%CI: 2,0; 11,8] mies. – ocena dotyczy 23 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była zbliżona w obu grupach i wyniosła 9,9 [5,4; nie osiągnięto] mies. w ramieniu TEB i 9,7 [2,7; nie osiągnięto] mies. w ramieniu kontroli.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 16,8 mies. w grupie TEB oraz 16,6 mies. w grupie kontroli; ocena dalej dotyczy 26 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna w obydwu grupach, tzn. TEB i kontroli, wynosiła odpowiednio 9,9 [95%CI: 5,6; 22,1] mies. oraz 9,7 [95%CI: 2,7; nr] mies.

W przypadku daty odcięcia z 3 lipca 2023 r. czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był dłuższy w grupie kontroli w porównaniu do TEB. W grupie TEB wynosił 2,9 [95%CI: 1,2; 22,2] mies., a w grupie kontroli 4,1 [95%CI: 2,0; 11,8] mies. – ocena dotyczy 28 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w ramieniu TEB i wyniosła 11,1 mies. w ramieniu TEB i 9,7 mies. w ramieniu kontroli – po 18 miesiącach od pierwszej odpowiedzi żaden z pacjentów w grupie kontrolnej

nie miał utrzymującej się odpowiedzi, podczas gdy u jednej trzeciej pacjentów (9 pacjentów) w grupie TEB odpowiedź utrzymywała się.

5.5 Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby

Do drugorzędowych punktów końcowych w badaniu IMCgp100-202 należy najlepsza odpowiedź całkowita (BOR) zdefiniowana jako najlepsza odpowiedź jaka wystąpiła przed progresją choroby bądź ostatnią oceną w przypadku braku progresji choroby.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) zdefiniowano jako liczba pacjentów poddanych randomizacji, u których wystąpiła co najmniej 1 odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR).

Współczynnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowano jako CR lub PR, lub SD utrzymujące się ≥ 12 tyg. (raportowano również DCR, w którym CR, PR lub SE utrzymywały się ≥ 24 tyg.).

Dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) oszacowano, że odsetek osób u których BOR stanowił ORR był porównywalny w obu grupach (9% vs 5%) OR=2,01 [95%CI: 0,80; 5,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,10], p=0,10; NNT_{14,1 mies.}=na. Składowe ORR tzn. CR i PR również nie osiągnęły istotności statystycznej:

- odpowiedź całkowita (CR; 1% vs 0%): OR=1,51 [95%CI: 0,06; 37,31], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNT_{14,1 mies.}=na;
- odpowiedź częściowa (PR; 8% vs 5%): OR=1,91 [95%CI: 0,76; 4,85], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,001; 0,09], p=ns; NNT_{14,1 mies.}=na.

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (37% vs 22%): OR= 2,10 [95%CI: 1,23; 3,29], p=0,005; RD=0,14 [95%CI: 0,04; 0,24], p=0,003; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 5; 21].

U mniejszego odsetka chorych w grupie tebentafuspu odnotowano progresję choroby (jako BOR) w porównaniu do grupy kontrolnej (52% vs 62%) - wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej: OR=0,67 [95%CI: 0,43; 1,03], p=0,07; RD=-0,10 [95%CI: -0,20; 0,01], p=0,06; NNT_{14,1 mies.}=na.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpił DCR ≥ 12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 12 tyg.; 46% vs 27%): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], p=0,0005; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], p=0,0002; NNT_{14,1mies.}=6 [95%CI: 4; 12]. Stratyfikowana wartość OR dla DCR ≥ 12 tyg. (tebentafusp/kontrola) wynosiła: OR=2,3 [95%CI: 1,5; 3,8], p<0,05 (Nathan 2021).

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła także DCR ≥ 24 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 24 tyg.; 28% vs 16%): OR=2,08 [95%CI: 1,20; 3,61], p=0,009; RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,004; NNT_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 27].

Dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.) oszacowano, że odsetek osób u których BOR stanowił ORR był większy w grupie TEB w porównaniu do kontroli (10% vs 5%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=2,30

[95%CI: 0,92; 5,74], $p=0,07$; RD=0,06 [95%CI: 0,003; 0,11], $p=0,04$; NNT_{22,4 mies.}=18 [95%CI: 10; 370]. Składowe ORR tzn. CR i PR nie osiągnęły istotności statystycznej:

- odpowiedź całkowita (CR; 1% vs 0%): OR=1,51 [95%CI: 0,06; 37,31], $p=ns$; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], $p=ns$; NNT_{22,4 mies.}=na;
- odpowiedź częściowa (PR; 10% vs 5%): OR=2,20 [95%CI: 0,88; 5,52], $p=0,09$; RD=0,05 [95%CI: -0,0008; 0,10], $p=0,054$; NNT_{22,4 mies.}=na.

Więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (21% vs 13%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=1,79 [95%CI: 0,97; 3,28], $p=0,06$; RD=0,08 [95%CI: 0,003; 0,16], $p=0,04$; NNT_{22,4 mies.}=13 [95%CI: 7; 370].

Progresję choroby (jako BOR) raportowano u porównywalnego odsetka chorych w grupie tebentafuspu i kontroli (67% vs 72%): OR=0,77 [95%CI: 0,48; 1,23], $p=ns$; RD=-0,06 [95%CI: -0,15; 0,04], $p=ns$; NNT_{22,4 mies.}=na.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła DCR ≥ 12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 12 tyg.; 46% vs 27%): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], $p=0,0005$; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], $p=0,0002$; NNT_{22,4 mies.}=6 [95%CI: 4; 12] **oraz DCR ≥ 24 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 24 tyg.; 31% vs 18%):** OR=2,12 [95%CI: 1,25; 3,61], $p=0,006$; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,22], $p=0,003$; NNT_{22,4 mies.}=8 [95%CI: 5; 22].

Dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.) oszacowano, że odsetek osób u których BOR stanowił ORR był **istotnie statystycznie większy w grupie TEB w porównaniu do kontroli (11% vs 5%):** OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,21], $p=0,048$; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,12], $p=0,02$; NNT_{43,3 mies.}=16 [95%CI: 9; 103], w tym:

- odpowiedź całkowita (CR) występowała ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (1% vs 0%: OR=1,51 [95%CI: 0,06; 37,31], $p=ns$; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], $p=ns$; NNT_{22,4 mies.}=na;
- a odpowiedź częściowa (PR) występowała częściej w ramieniu TEB vs w kontroli (11% vs 5%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w odniesieniu do parametru RD: OR=2,40 [95%CI: 0,96; 5,97], $p=0,06$; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], $p=0,03$; NNT_{43,3 mies.}=17 [95%CI: 9; 161].

Stratyfikowany OR dla obiektywnej odpowiedzi wyniósł 2,46 [95%CI: 1,00; 6,06] (Hassel 2023).

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (35% vs 22%): RD: 1,85 [95%CI: 1,13; 3,02], $p=0,02$; RD=0,12 [95%CI: 0,03; 0,22], $p=0,01$; NNT_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 5; 34].

U istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie TEB w porównaniu do kontroli raportowano progresję choroby (jako BOR) (52% vs 65%): OR=0,59 [95%CI: 0,38; 0,92], $p=0,02$; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], $p=0,01$; NNT_{43,3 mies.}=8 [95%CI: 5; 43].

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła DCR ≥ 12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 12 tyg.; 46% vs 27%): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], $p=0,0005$; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], $p=0,0002$; NNT_{43,3 mies.}=6 [95%CI: 4; 12]. Stratyfikowana wartość OR dla

DCR ≥ 12 tyg. (tebentafusp/kontrola) wyniosła: OR=2,34 [95%CI: 1,45; 3,76], $p < 0,05$ (Hassel 2023).

Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Najlepsza odpowiedź całkowita (BOR).

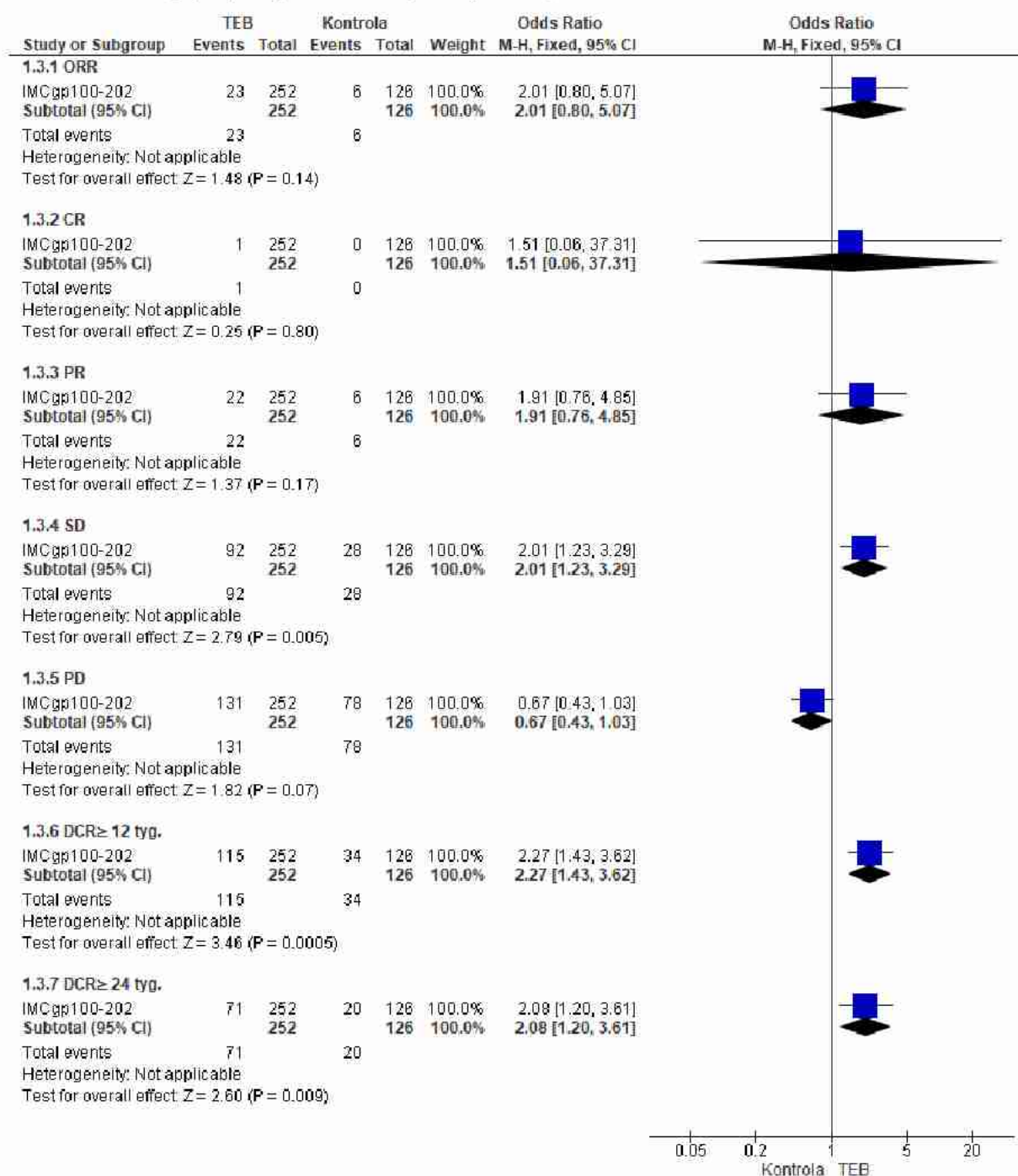
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.)							
ORR	23 (9)/ 6 (5)	252/ 126	2,01 [0,80; 5,07]	ns	0,04 [-0,01; 0,10]	0,10	na
CR	1 (<1)/ 0 (0)	252/ 126	1,51 [0,06; 37,31]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
PR	22 (8)/ 6 (5)	252/ 126	1,91 [0,76; 4,85]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
SD	92 (37)/ 28 (22)	252/ 126	2,01 [1,23; 3,29]	0,005	0,14 [0,04; 0,24]	0,003	7 [5; 21]
PD	131 (52)/ 78 (62)	252/ 126	0,67 [0,43; 1,03]	0,07	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,06	na
DCR*(≥ 12 tyg.)	115(46)/ 34 (27)	252/ 126	2,27 [1,43; 3,62]	0,0005	0,19 [0,09; 0,29]	0,0002	6 [4; 12]
DCR** ≥ 24 tyg.	71 (28)/ 20 (16)	252/ 126	2,08 [1,20; 3,61]	0,009	0,12 [0,04; 0,21]	0,004	9 [5; 27]
Wyniki dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.)							
ORR	26 (10)/ 6 (5)	252/ 126	2,30 [0,92; 5,74]	0,07	0,06 [0,003; 0,11]	0,04	18 [10; 370]
CR	1 (<1)/ 0 (0)	252/ 126	1,51 [0,06; 37,31]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
PR	25 (10)/ 6 (5)	252/ 126	2,20 [0,88; 5,52]	0,09	0,05 [-0,0008; 0,10]	0,054	na
SD	52 (21)/ 16 (13)	252/ 126	1,79 [0,97; 3,28]	0,06	0,08 [0,003; 0,16]	0,04	13 [7; 370]
PD	168 (67)/ 91 (72)	252/ 126	0,77 [0,48; 1,23]	ns	-0,06 [-0,15; 0,04]	ns	na
DCR*(≥ 12 tyg.)	115(46)/ 34 (27)	252/ 126	2,27 [1,43; 3,62]	0,0005	0,19 [0,09; 0,29]	0,0002	6 [4; 12]
DCR** ≥ 24 tyg.	78 (31)/ 22 (18)	252/ 126	2,12 [1,25; 3,61]	0,006	0,13 [0,05; 0,22]	0,003	8 [5; 22]
Wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.)							
ORR	28 (11)/ 6 (5)	252/ 126	2,50 [1,01; 6,21]	0,048	0,06 [0,01; 0,12]	0,02	16 [9; 103]
CR	1 (<1)/ 0 (0)	252/ 126	1,51 [0,06; 37,31]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
PR	27 (11)/ 6 (5)	252/ 126	2,40 [0,96; 5,97]	0,06	0,06 [0,01; 0,11]	0,03	17 [9; 161]
SD	87 (35)/ 28 (22)	252/ 126	1,85 [1,13; 3,02]	0,02	0,12 [0,03; 0,22]	0,01	9 [5; 34]
PD	132 (52)/ 82 (65)	252/ 126	0,59 [0,38; 0,92]	0,02	-0,13 [-0,23; -0,02]	0,02	8 [5; 43]

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
DCR*(≥12 tyg.)	115(46)/ 34 (27)	252/ 126	2,27 [1,43; 3,62]	0,0005	0,19 [0,09; 0,29]	0,0002	6 [4; 12]

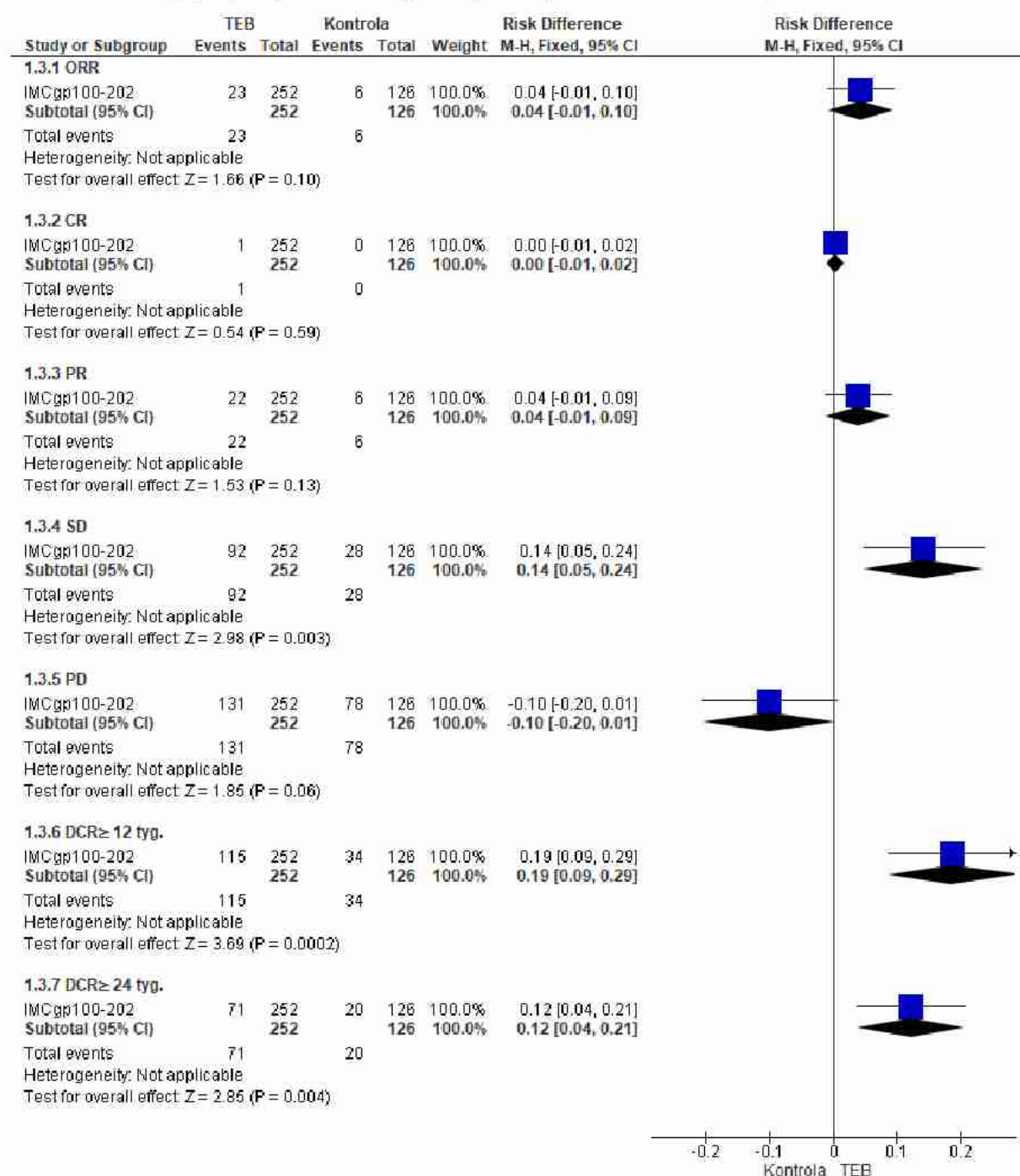
CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ORR - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); DCR - współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); (PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*).

* Zdefiniowany jako CR lub PR lub SD ≥12 tyg.; ** zdefiniowany jako CR lub PR lub SD ≥24 tyg.

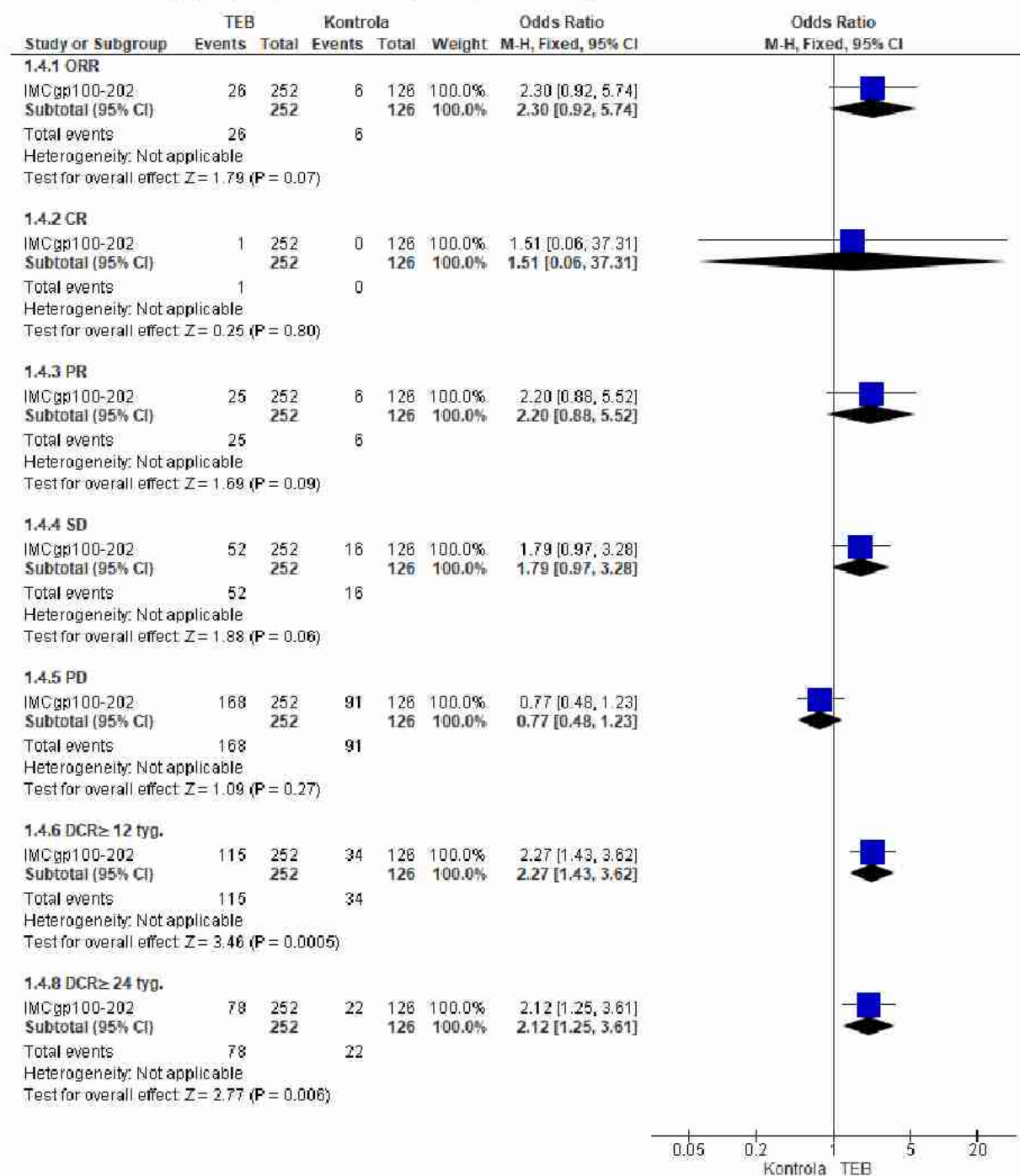
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (OR) - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.



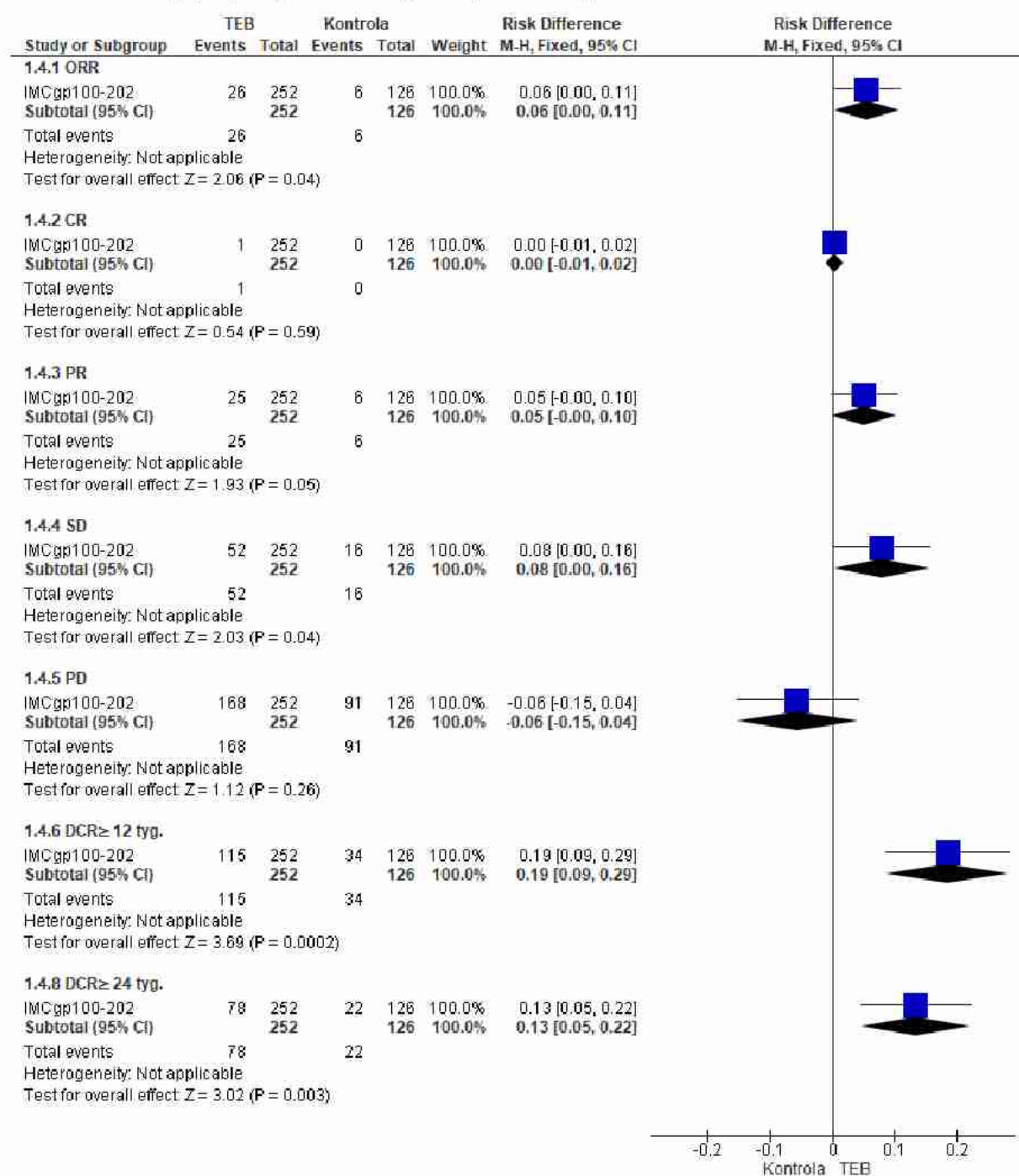
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (RD) - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.



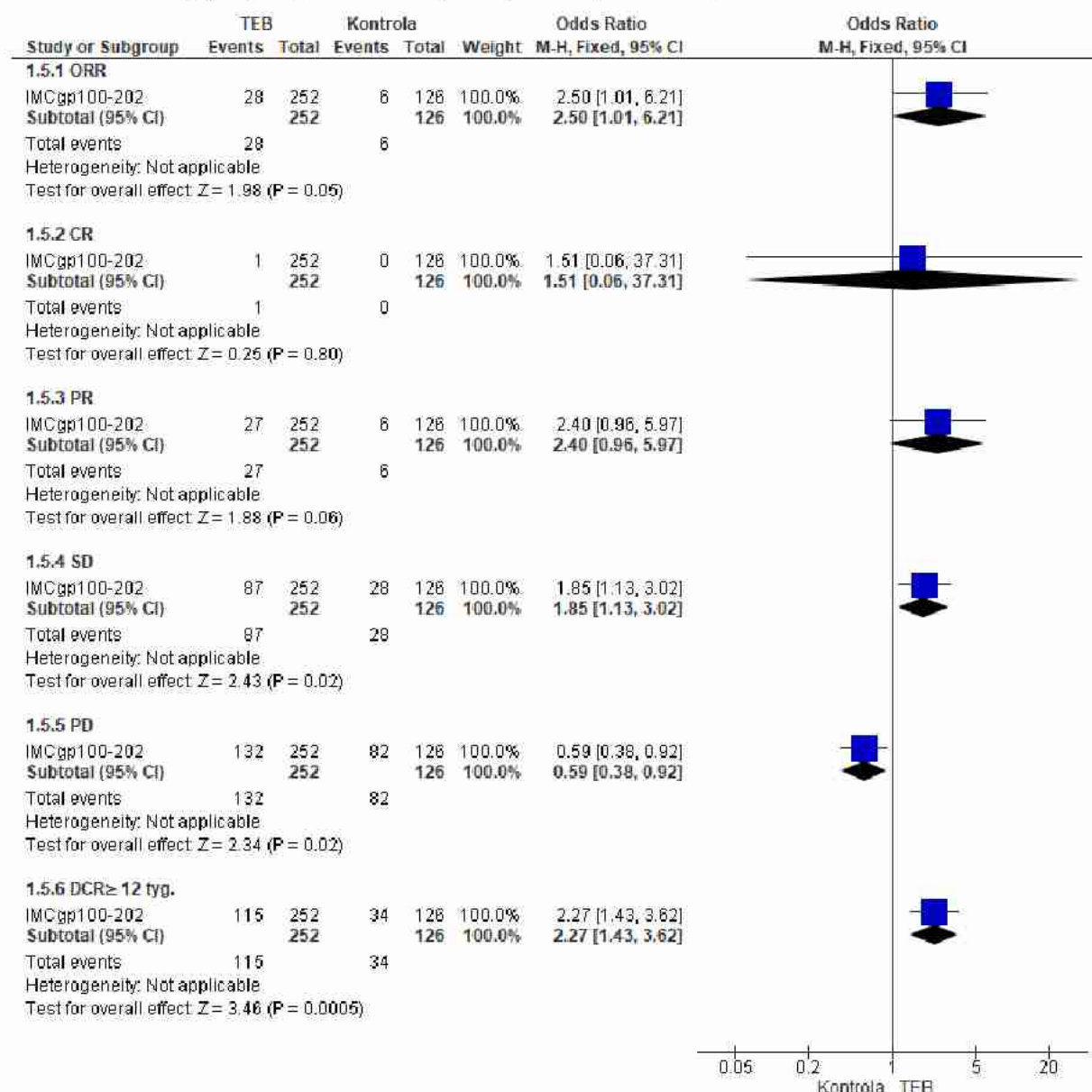
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (OR) - wyniki dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.



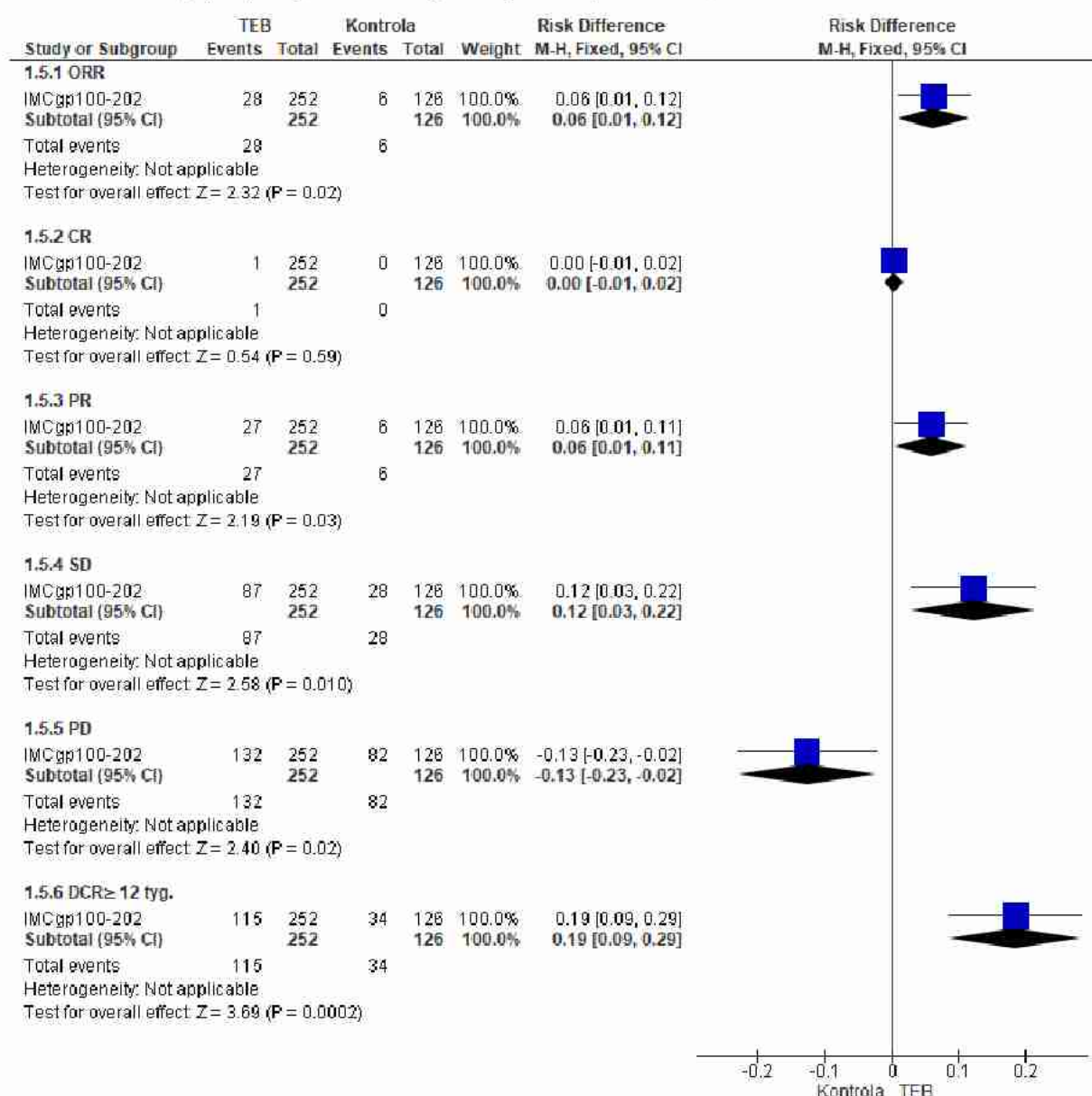
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (RD) - wyniki dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.



Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (OR) - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.



Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (RD) - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.



5.6 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby

Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby pochodzą z danych raportu EMA.

W badaniu IMCgp100-202 korzystano z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L. Dane dla obydwu kwestionariuszy były zbierane na początku badania, w momencie C1D1, 1. dnia każdego cyklu do etapu C5D1, a następnie co czwarty cykl począwszy od C9D1 oraz na końcu leczenia. Pacjencie rozpoczynający okres obserwacji po progresji choroby kontynuowali zarówno ocenę EORTC-QLQ-C30 jak i EQ-5D-5L w 12. tygodniowych odstępach.

Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*) to standardowy 5-poziomowy, 5-wymiarowy kwestionariusz używany do oceny efektów zdrowotnych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) oraz systemu opisowego, oceniającego efekty zdrowotne w pięciu kategoriach (ruchliwość, samoopieka, zdolność do wykonywania codziennych czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja). Każdy z wymiarów opisowych systemu opisowego posiada 5 poziomów.

Standaryzowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) służy do badania sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (m.in. fizycznym, emocjonalnym i społecznym), skalach objawowych (oceniających zmęczenie, ból i nudności/wymioty), skali GHS/QOL (ogólny stan zdrowia/jakość życia, ang. *global health status/quality of life*), 6-ciu pojedynczych domenach, oceniających obecność objawów powszechnie występujących u pacjentów z chorobą nowotworową (duszność, utrata apetytu, bezsenność, zaparcia, biegunka) oraz wpływu kwestii finansowych, związanych z leczeniem.

EQ-5D-5L

Zgodnie z danymi badania IMCgp100-202, na początku nie zaobserwowano różnic w wynikach EQ-5D-5L pomiędzy chorymi z grupy TEB i kontroli w zakresie żadnej z domen. W trakcie całego badania średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej była podobna w obu grupach leczenia we wszystkich domenach (raport EMA).

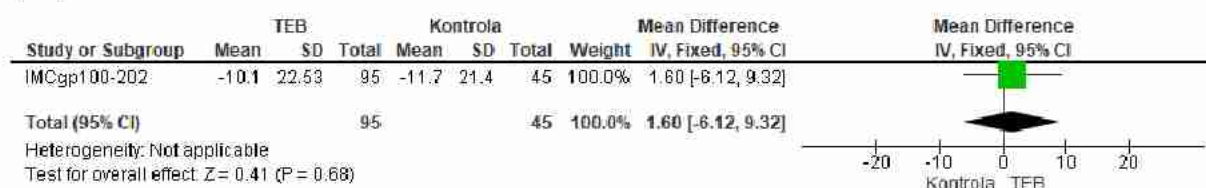
W grupie leczonej tebentafusem wskaźniki przestrzegania zaleceń przekraczały 50% do 29. cyklu, podczas gdy w grupie leczonej według uznania badacza wskaźniki te spadły poniżej 50% w większości punktów czasowych po 17. Cyklu (raport CADTH) – chorych z grupy kontroli stopień przestrzegania zaleceń lekarskich zmniejszył się do 40%. Analogiczna sytuacja była obserwowana na etapie C25D1 oraz podczas ostatniego pomiaru, kiedy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich zmniejszył się w grupie kontroli do 33% (raport EMA).

Zmiana w wartości wyniku EQ-5D-5L VAS również była zbliżona w obydwu grupach: średnia zmiana (SD) od wartości początkowej wynosiła -10,1 (22,53) oraz -11,7 (21,4) (raport EMA, raport CADTH) odpowiednio w grupie tebentafuspu oraz kontroli: MD=1,60 [95%CI: -6,12; 9,32], p=ns.

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Jakość życia - EQ-5D-5L.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana wyniku EQ-5D-5L VAS	95/45	1,60 [-3,06; 6,26]*	ns

Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Jakość życia - EQ-5D-5L (MD).



EORTC-QLQ-C30

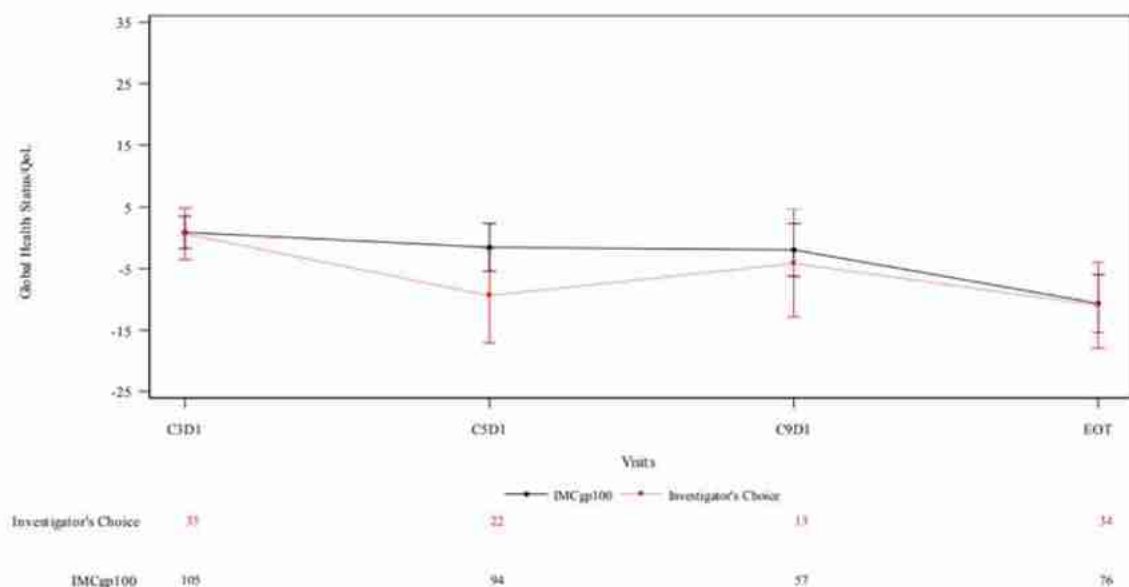
W grupie leczonej tebentafusem wskaźniki przestrzegania zaleceń terapeutycznych utrzymywały się powyżej 50% do 29. cyklu leczenia, natomiast w grupie kontroli, wskaźniki te spadły poniżej 50% po 17. cyklu (raport CADTH) - do około 33% w C29D1 (raport EMA).

Na początku badania nie zaobserwowano różnic w wynikach EORTC-QLQ-C30 w grupach TEB i kontroli w zakresie wszystkich ocenianych domen. **W przebiegu badania wyniki EORTC-QLQ-C30 były stabilne i porównywalne w zakresie większości domen.**

W zakresie domeny dotyczącej ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health status*, GHS), gdzie średnie zmiany (SD) od wartości początkowej wynosiły odpowiednio -10,42 w grupie TEB i -10,54 w grupie kontrolnej (raport CADTH): MD (wg metody najmniejszych kwadratów, ang. *the least squares*, LS)=0,334, $p=ns$ (wartości porównywalne).

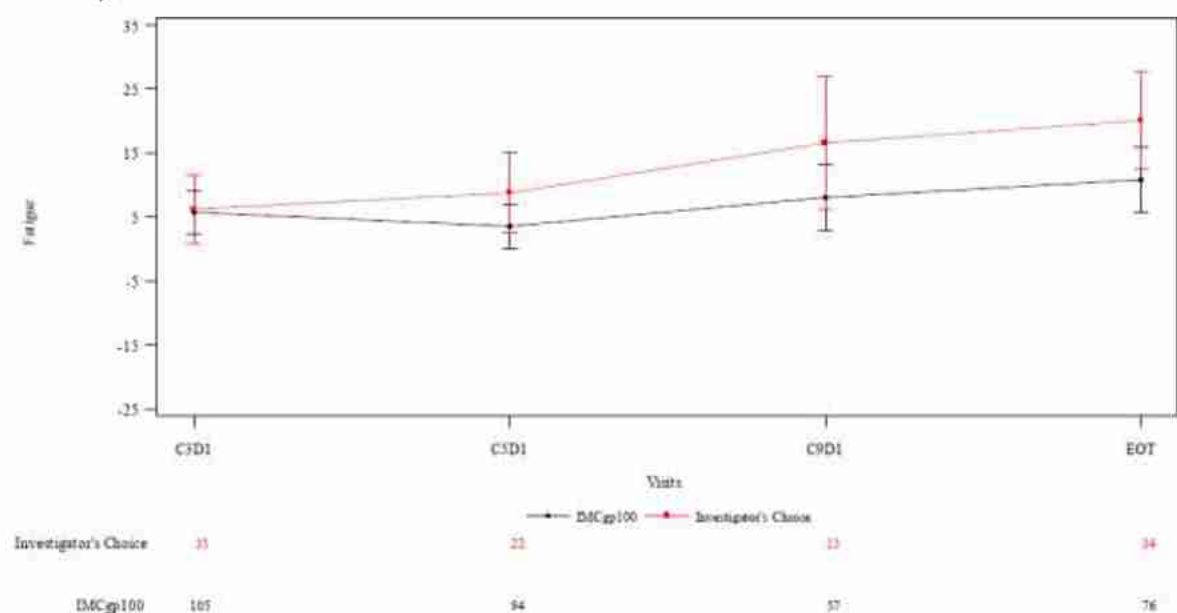
Wyjątek stanowiły domeny dotyczące zmęczenia, bezsenności i zaparć. W przypadku zmęczenia odnotowano klinicznie i statystycznie istotną różnicę zmiany w stosunku do wartości początkowej w grupie tebentafuspu w porównaniu do kontroli: 10,9 vs 20,1; MD (LS) = -9,259, $p=0,04$. Analogiczny wniosek odnosi się do domeny, dotyczącej bezsenności na etapie C5D1 - TEB vs kontrola: -9,3 vs 2,8; $p=0,02$. Istotnie statystycznie korzystniejszy wynik w grupie kontroli vs TEB otrzymano w domenie dotyczącej zaparć: 3,2 vs -3,5; $p=0,03$ (raport EMA, raport CADTH).

Rys. 43. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia w populacji ITT (raport CADTH).



C#D# - cykl# dzień #; IMCgp100-202 - tebentafusp; *Investigator's Choice* - grupa kontrolna.

Rys. 44. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 w domenie dotyczącej zmęczenia w populacji ITT (raport CADTH).



C#D# - cykl# dzień #; IMCgp100-202 - tebentafusp; *Investigator's Choice* - grupa kontrolna.

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (IMCgp100-202) bezpośrednio porównujące stosowanie tebentafuspu w monoterapii i terapii wybranej przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii) w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, nieleczonych dotychczas w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę przypisanego leczenia.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE; w tym stopnia ≥ 3 .) - łącznie i poszczególne;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE);
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*, sTEAE).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202 dotyczą daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) oraz daty odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) i pochodzą odpowiednio z publikacji Nathan 2021 oraz Hassel 2023.

Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202.

Zdarzenia	Data odcięcia 13.10.2020 r.				Data odcięcia 3.07.2023 r.			
	TEB (N=245)		Kontrola (N=111)		TEB (N=245)		Kontrola (N=111)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3
ZN związane z leczeniem*	243 (99)	109 (44)	91 (82)	19 (17)	244 (100)	116 (47)	91 (82)	20 (18)
Zespół wyrzutu cytokin†	217 (89)	2 (1)	3 (3)	0	217 (89)	2 (1)	bd	bd
Wysypka†	203 (83)	45 (18)	27 (24)	0	204 (83)	46 (19)	30 (27)	0
Gorączka	185 (76)	9 (4)	3 (3)	0	187 (76)	11 (5)	bd	bd
Świąd	169 (69)	11 (4)	23 (21)	0	171 (70)	11 (5)	25 (23)	0
Dreszcze	114 (47)	1 (<1)	3 (3)	0	120 (49)	2 (1)	bd	bd
Nudności	105 (43)	2 (1)	21 (19)	0	110 (45)	3 (1)	bd	bd
Zmęczenie	101 (41)	7 (3)	29 (26)	1 (1)	103 (42)	7 (3)	28 (25)	1 (1)
Niedociśnienie	93 (38)	8 (3)	0	0	93 (38)	9 (4)	bd	bd
Sucha skóra	72 (29)	0	4 (4)	0	72 (29)	0	bd	bd
Wymioty	64 (26)	1 (<1)	7 (6)	0	66 (27)	1 (<1)	bd	bd
Rumień	56 (23)	0	1 (1)	0	59 (24)	0	bd	bd
Ból głowy	53 (22)	1 (<1)	3 (3)	1 (1)	53 (22)	1 (<1)	bd	bd
Podwyższony poziom AST	47 (19)	11 (4)	9 (8)	0	52 (21)	14 (6)	bd	bd
Podwyższony poziom ALT	43 (18)	7 (3)	8 (7)	2 (2)	49 (20)	9 (4)	bd	bd
Podwyższony poziom lipazy	32 (13)	9 (4)	7 (6)	6 (5)	36 (15)	9 (4)	8 (7)	6 (5)
Biegunka	31 (13)	2 (1)	16 (14)	3 (3)	bd	bd	16 (14)	3 (3)
Limfopenia	22 (9)	6 (2)	2 (2)	0	23 (9)	7 (3)	bd	bd
Hiperbilirubinemia	21 (9)	5 (2)	2 (2)	0	22 (9)	5 (2)	bd	bd
Hipofosfatemia	19 (8)	7 (3)	1 (1)	0	20 (8)	8 (3)	bd	bd
Nadciśnienie	15 (6)	9 (4)	2 (2)	1 (1)	17 (7)	10 (4)	bd	bd

Zdarzenia	Data odcięcia 13.10.2020 r.				Data odcięcia 3.07.2023 r.			
	TEB (N=245)		Kontrola (N=111)		TEB (N=245)		Kontrola (N=111)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3
ZN związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania, n (%)	5 [^] (2)	-	6 [^] (5)		5 [^] (2)	-	6 [^] (5)	-
ZN zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) , n (%)	245 (100)	-	105 (95)		245 (100)	-	107 (96)	-
Ciężkie ZN zaistniałe w trakcie leczenia , n (%) ^{^^}	69 (28)		26 (23)		79 (32)		24 (22)	

* Przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowane u przynajmniej 20% pacjentów (dowolnego stopnia) lub przynajmniej 2% pacjentów (≥ 3 stopnia) w obu grupach; nie odnotowano ponadto zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup; † Zespół wyrzutu cytokin oceniano zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* w 2019 r. (Lee 2019); ‡ jako termin „wysypka” rozumiane jest występowanie następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia: pęcherzy, zapalenia skóry, dermatozy trądzikopodobnej, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego oddzielanie się naskórka, kontaktowego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, dermatozy, wysypki polekowej, egzemy, egzemy powiek, rumienia wielopostaciowego, zdercia naskórka, złuszczonej się wysypki, śródmiąższowego ziarniakowego zapalenia skóry, zliszajowacenia, rogowacenia liszajowatego, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, grudek, świerzbii, łuszczyca, wysypki, wysypki rumieniowej, uogólnionej wysypki, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki grudkowej, swędzącej wysypki, wysypki pęcherzykowej, łojotoku, łojotokowego zapalenia skóry, otarcia skóry, erozji skóry, złuszczenia skóry, podrażnienia skóry, zmian plackowatych, wyprysku słonecznego, wykwitów skórnych na podłożu toksycznym, pokrzywki; [^] obliczono na podstawie podanych wartości procentowych;

^{^^} nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

6.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) i daty odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) wskazują, że istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli występowały:

- ZN związane z leczeniem łącznie (99% vs 82%): OR=26,70 [95%CI: 6,12; 116,53], $p<0,0001$; RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 10] oraz OR=53,63 [95%CI: 7,09; 405,36], $p=0,0001$; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,25], $p<0,00001$; NNH_{43,3 mies.}=5 [95%CI: 4; 9];
- ZN stopnia ≥ 3 związane z leczeniem łącznie (44% vs 17%): OR=3,88 [95%CI: 2,23; 6,76], $p<0,00001$; RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37] $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=3 [95%CI: 2; 5] oraz OR=4,09 [95%CI: 2,37; 7,06], $p<0,00001$; RD=0,29 [95%CI: 0,20; 0,39], $p<0,00001$; NNH_{43,3 mies.}=3 [95%CI: 2; 5].

Z kolei ZN związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania, zarówno w przypadku daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) oraz 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) występowały z mniejszą częstością w grupie TEB (2% vs 5%): OR=0,36 [95%CI: 0,11; 1,22], $p=ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,01], $p=ns$; NNH_{14,1mies.}=na. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Co więcej, nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup, również po medianie obserwacji 43,3 mies.

Ponadto należy zauważyć, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie tebentafuspu (57%) występowała w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii, podczas etapu zwiększania dawki. Częstość występowania wspomnianych zdarzeń oraz ich nasilenie zmniejszało się wraz z przyjmowaniem kolejnych dawek (patrz Rys. 45). Po 3 tygodniach leczenia, większość chorych, którzy zostali przeniesieni do grupy TEB w trybie ambulatoryjnym nie doświadczała nieakceptowalnych efektów toksycznych.

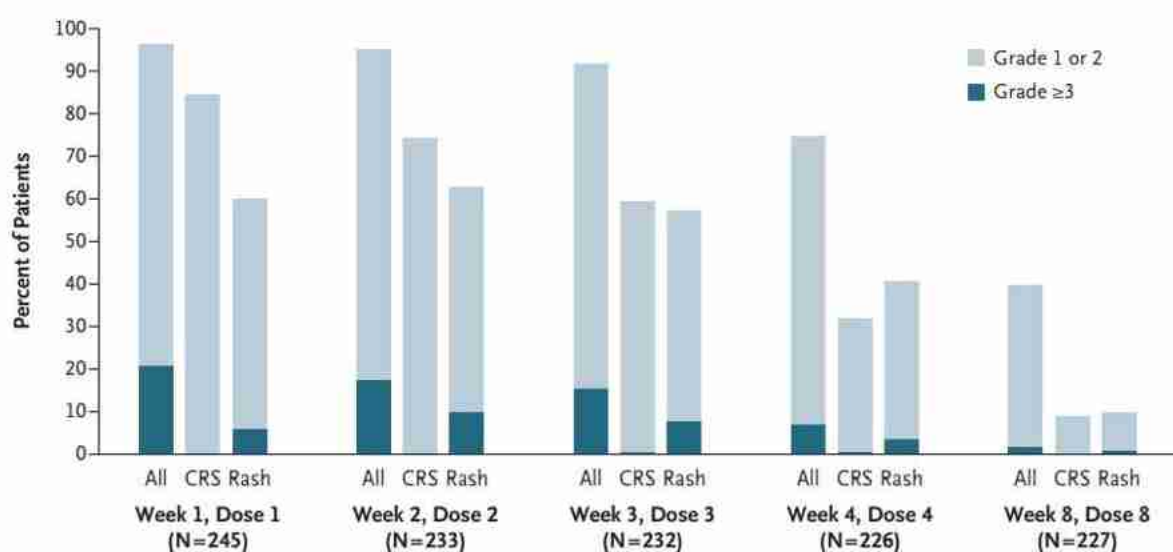
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.							
TRAE łącznie	243(99) / 91 (82)	245 / 111	26,70 [6,12; 116,53]	<0,0001	0,17 [0,10; 0,24]	<0,00001	5 [4; 10]
TRAE ≥ 3 łącznie	109(44) / 19 (17)	245 / 111	3,88 [2,23; 6,76]	<0,00001	0,27 [0,18; 0,37]	<0,00001	3 [2; 5]
TRAE i prowadzące do jego przerwania, n (%)	5* (2) / 6* (5)	245 / 111	0,36 [0,11; 1,22]	ns	-0,03 [-0,08; 0,01]	ns	na
Data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.							
TRAE łącznie	244 (100) / 91 (82)	245 / 111	53,63 [7,09; 405,36]	0,0001	0,18 [0,10; 0,25]	<0,00001	5 [4; 9]

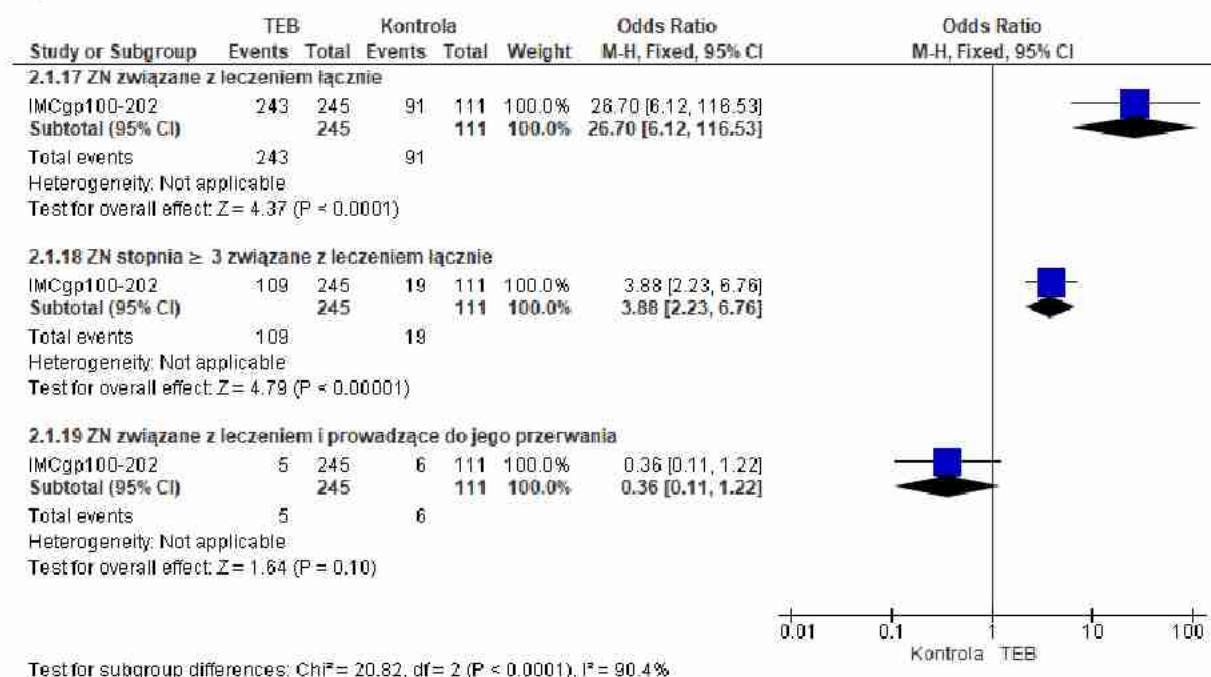
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TRAE ≥ 3 łącznie	116 (47) / 20 (18)	245 / 111	4,09 [2,37; 7,06]	<0,00001	0,29 [0,20; 0,39]	<0,00001	3 [2; 5]
TRAE i prowadzące do jego przerwania, n (%)	5* (2) / 6* (5)	245 / 111	0,36 [0,11; 1,22]	ns	-0,03 [-0,08; 0,01]	ns	na

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

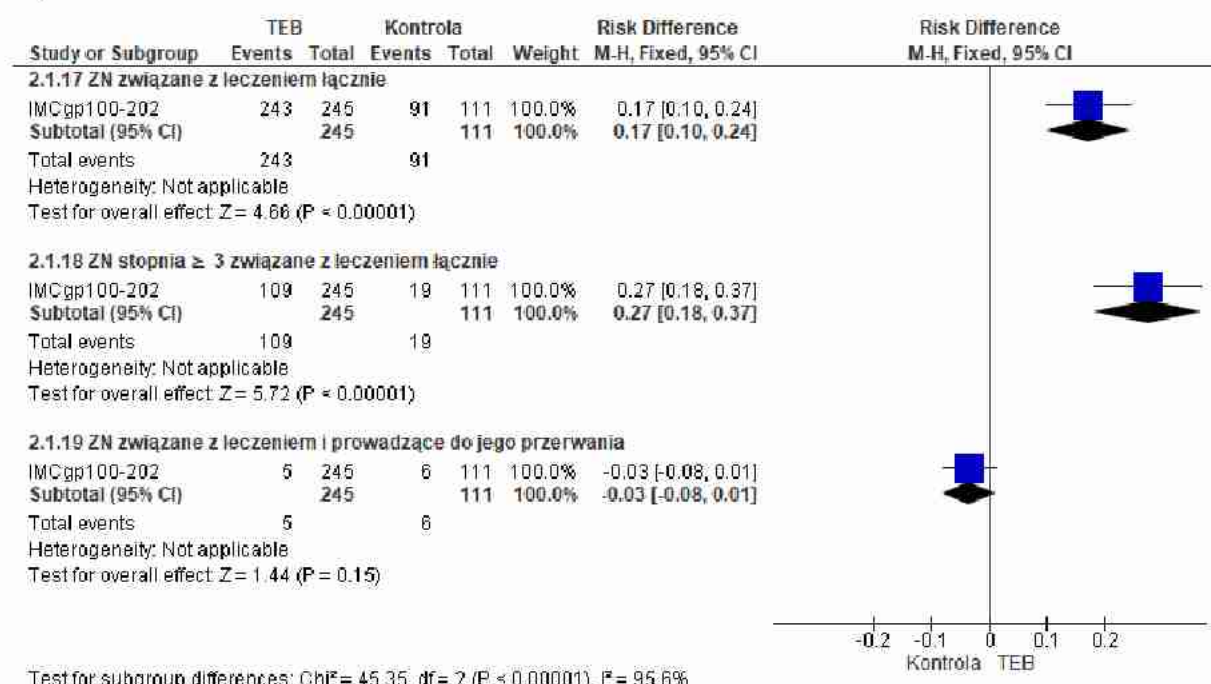
Rys. 45. Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po początkowych dawkach tebentafuspu.



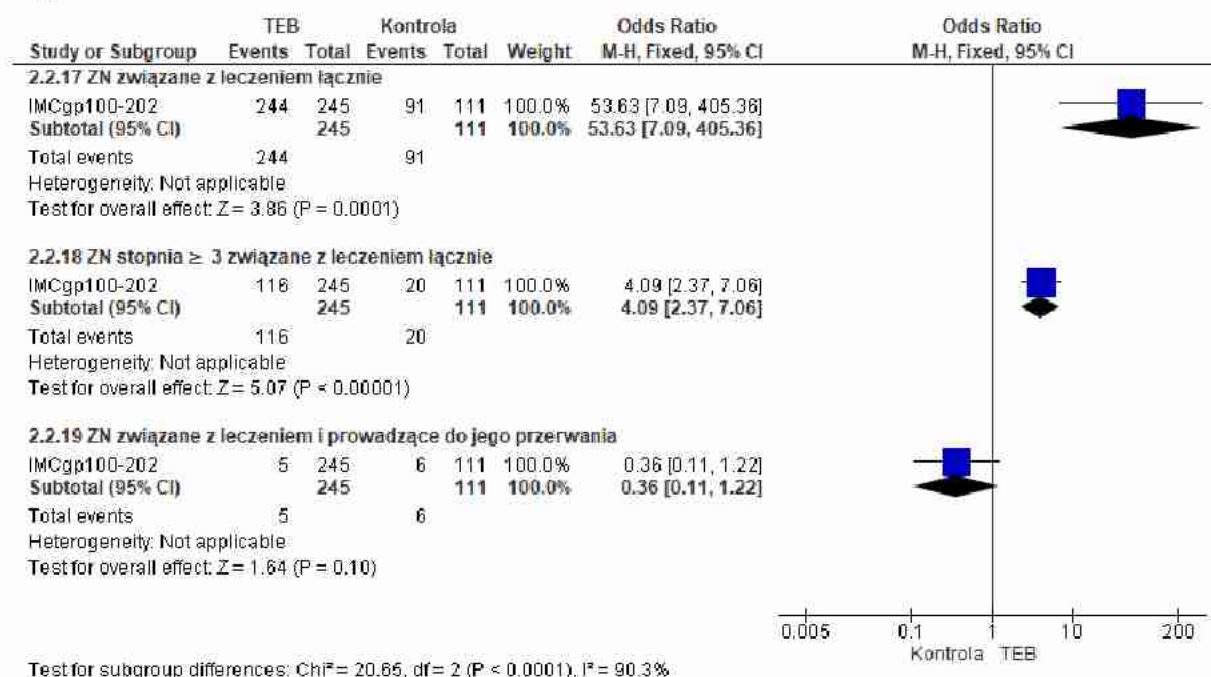
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



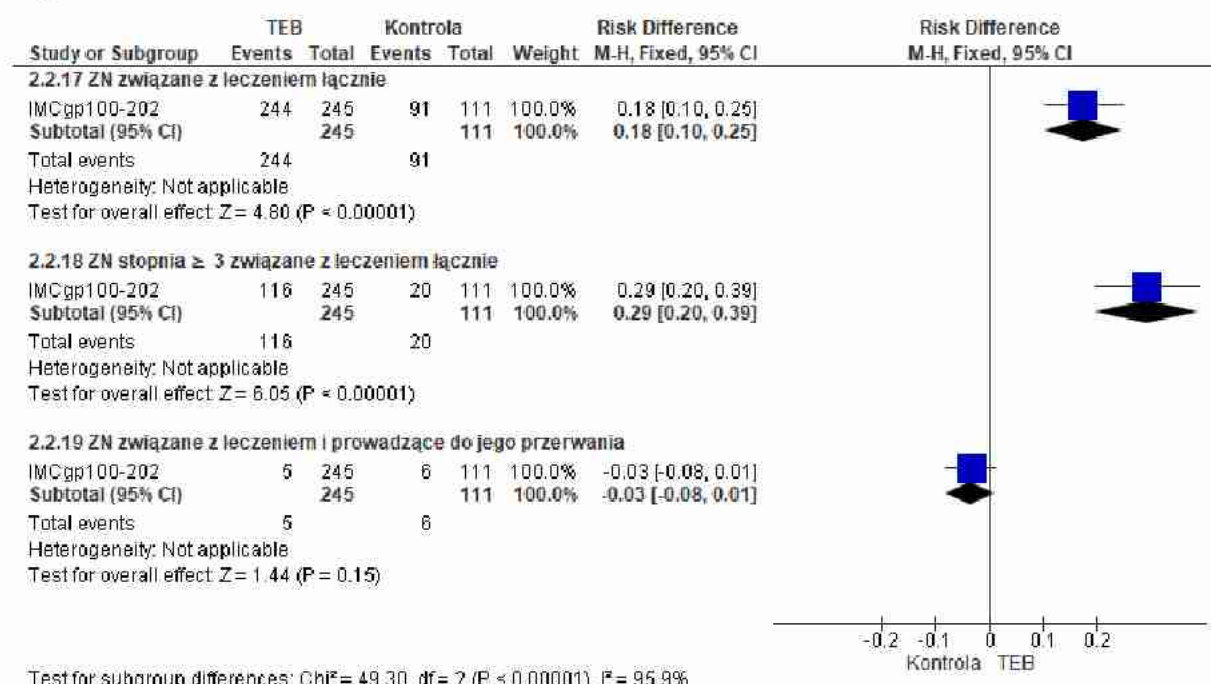
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.



Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.



6.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) istotnie statystycznie częściej w ramieniu tebentafuspu niż kontroli raportowano następujące ZN:

- zespół wyrzutu cytokin (89% vs 3%): OR=279 [95%CI: 82,96; 938,27], $p=0,00001$; RD=0,86 [95%CI: 0,81; 0,91], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=1 [95%CI: 1; 1];
- wysypka (83% vs 24%): OR=15,04 [95%CI: 8,71; 25,97], $p<0,00001$; RD=0,59 [95%CI: 0,49; 0,68], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=1 [95%CI: 1; 2];
- gorączka (76% vs 3%): OR=111,00 [95%CI: 33,99; 362,53], $p<0,00001$; RD=0,73 [95%CI: 0,67; 0,79], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=1 [95%CI: 1; 1];
- świąd (69% vs 21%): OR=8,51 [95%CI: 4,99; 14,50], $p<0,00001$; RD=0,48 [95%CI: 0,39; 0,58], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 1; 2];
- dreszcze (47% vs 3%): OR=31,33 [95%CI: 9,68; 101,38], $p<0,00001$; RD=0,44 [95%CI: 0,37; 0,51], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 1; 2];
- nudności (43% vs 19%): OR=3,21 [95%CI: 1,88; 5,51], $p<0,00001$; RD=0,24 [95%CI: 0,14; 0,34], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=4 [95%CI: 2; 6];
- zmęczenie (41% vs 26%): OR=1,98 [95%CI: 1,21; 3,25], $p=0,007$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,25], $p=0,004$; NNH_{14,1 mies.}=6 [95%CI: 3; 20];
- niedociśnienie (38% vs 0%): OR=136,72 [95%CI: 8,40; 2225,83], $p=0,0006$; RD=0,38 [95%CI: 0,32; 0,44], $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 2; 3];
- sucha skóra (29% vs 4%): OR=11,13 [95%CI: 3,95; 31,35], $p<0,00001$; RD=[Brak danych w źródle]; $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=3 [95%CI: 3; 5];
- wymioty (26% vs 6%): OR=5,25 [95%CI: 2,32; 11,89]; $p<0,0001$; RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,27]; $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=5 [95%CI: 3; 8];
- rumień (23% vs 1%): OR=32,59 [95%CI: 4,45; 238,74]; $p=0,0006$; RD=0,22 [95%CI: 0,16; 0,28]; $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=4 [95%CI: 3; 6];
- ból głowy (22% vs 3%): OR=9,94 [95%CI: 3,03; 32,56]; $p=0,0001$; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25]; $p<0,00001$; NNH_{14,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 7];
- podwyższony poziom AST (19% vs 8%): OR=2,69 [95%CI: 1,27; 5,71]; $p=0,01$; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,18]; $p=0,002$; NNH_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 25];
- podwyższony poziom ALT (18% vs 7%): OR=2,74 [95%CI: 1,24; 6,05]; $p=0,01$; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,17]; $p=0,003$; NNH_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 27];
- limfopenia (9% vs 2%): OR=5,38 [95%CI: 1,24; 23,28], $p=0,02$; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,12], $p=0,001$; NNH_{14,1 mies.}=13 [95%CI: 8; 35];
- hiperbilirubinemia (9% vs 2%): OR=5,11 [95%CI: 1,18; 22,19], $p=0,03$; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,11], $p=0,002$; NNH_{14,1 mies.}=14 [95%CI: 9; 40];

- hipofosfatemia (8% vs 1%): OR=9,25 [95%CI: 1,22; 69,97], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,0004; NNH_{14,1 mies.}=14 [95%CI: 9; 30].

Podwyższony poziom lipazy i nadciśnienie występowały częściej w ramieniu tebentafuspu, ale istotności statystycznej nie osiągnięto w odniesieniu do parametru OR (13% vs 6% oraz 6% vs 2%): odpowiednio OR=2,23 [95%CI: 0,95; 5,23], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,03; NNH_{14,1 mies.}=14 [95%CI: 7; 175] oraz OR=3,55 [95%CI: 0,80; 15,82], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,003; 0,08], p=0,03; NNH_{14,1 mies.}= 23 [95%CI: 12; 297].

Występowanie biegunki raportowano z porównywalną częstością w obu grupach: (13% vs 14%): OR=0,86 [95%CI: 0,45; 1,65], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,10; 0,06], p=ns; NNH_{14,1 mies.}=na

W przypadku daty odcięcia z 03.07.2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) porównywano częstość występowania wysypki, świądu, zmęczenia i podwyższonego poziomu lipazy - wszystkie te 4 ZN występowały częściej w ramieniu tebentafuspu, chociaż istotności statystycznej nie osiągnięto w odniesieniu do parametru OR w przypadku podwyższonego poziomu lipazy:

- wysypka (83% vs 27%): OR=13,43 [95%CI: 7,85; 22,98], p<0,00001; RD=0,56 [95%CI: 0,47; 0,66], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.}=1 [95%CI: 1; 2];
- świąd (70% vs 23%): OR=7,95 [95%CI: 4,72; 13,40], p<0,00001; RD=0,47 [95%CI: 0,38; 0,57], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.}=2 [95%CI: 1; 2];
- zmęczenie (42% vs 25%): OR=2,15 [95%CI: 1,31; 3,54], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,27], p=0,001; NNH_{43,3 mies.}=5 [95%CI: 3; 15];
- podwyższony poziom lipazy (15% vs 7%): OR=2,22 [95%CI: 0,99; 4,94], p=0,051; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,02; NNH_{43,3 mies.}=13 [95%CI: 7; 105].

Wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych zestawiono w Tab. 40.

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

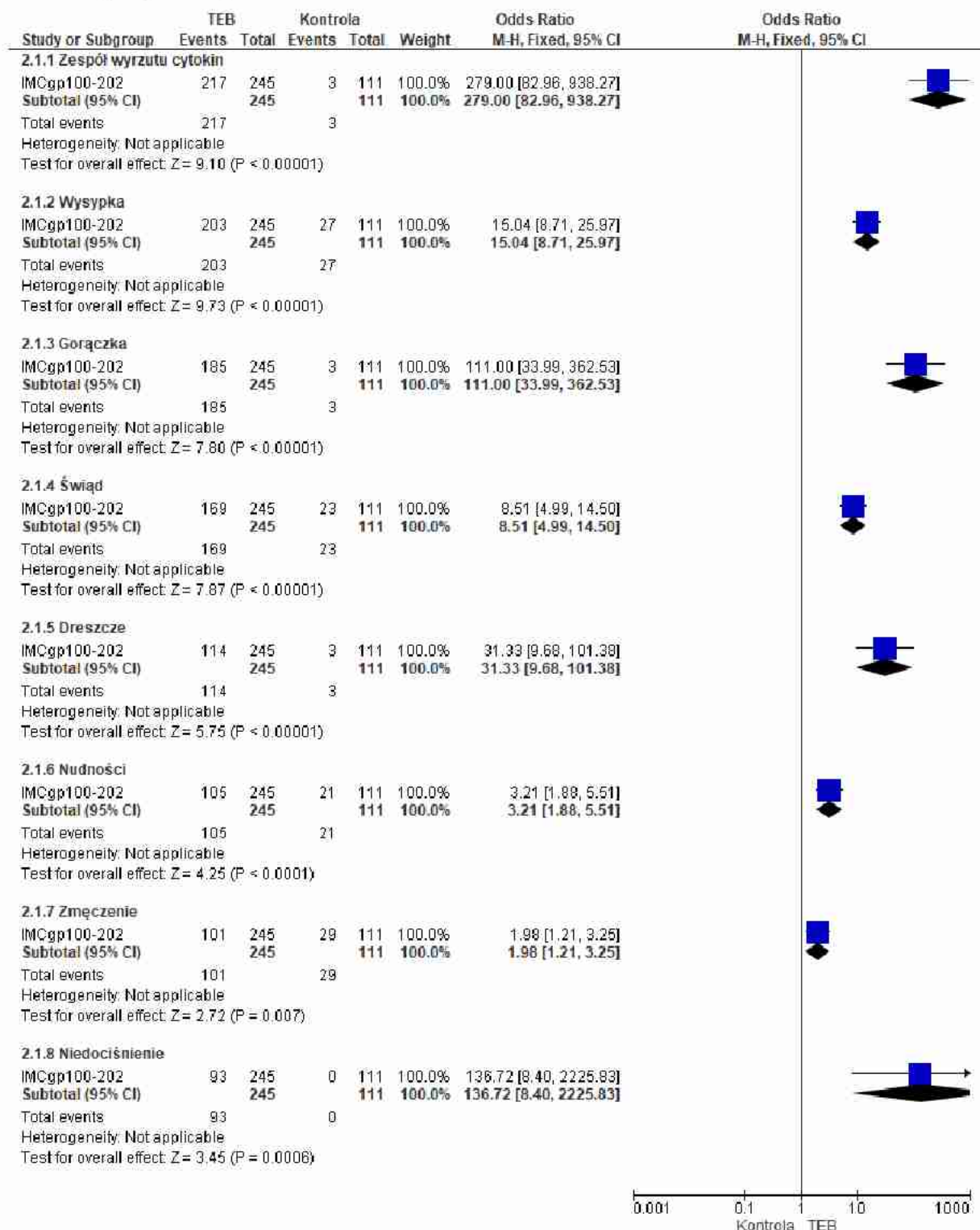
Zdarzenie niepożądane *	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.							
Zespół wyrzutu cytokin†	217 (89) / 3 (3)	245 / 111	279 [82,96; 938,27]	0,00001	0,86 [0,81; 0,91]	<0,00001	1 [1; 1]
Wysypka‡	203 (83) / 27 (24)	245 / 111	15,04 [8,71; 25,97]	<0,00001	0,59 [0,49; 0,68]	<0,00001	1 [1; 2]
Gorączka	185 (76) / 3 (3)	245 / 111	111,00 [33,99; 362,53]	<0,00001	0,73 [0,67; 0,79]	<0,00001	1 [1; 1]
Świąd	169 (69) / 23 (21)	245 / 111	8,51 [4,99; 14,50]	<0,00001	0,48 [0,39; 0,58]	<0,00001	2 [1; 2]
Dreszcze	114 (47) / 3 (3)	245 / 111	31,33 [9,68; 101,38]	<0,00001	0,44 [0,37; 0,51]	<0,00001	2 [1; 2]
Nudności	105 (43) / 21 (19)	245 / 111	3,21 [1,88; 5,51]	<0,00001	0,24 [0,14; 0,34]	<0,00001	4 [2; 6]
Zmęczenie	101 (41) / 29 (26)	245 / 111	1,98 [1,21; 3,25]	0,007	0,15 [0,05; 0,25]	0,004	6 [3; 20]

Zdarzenie niepożądane *	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niedociśnienie	93 (38) / 0	245 / 111	136,72 [8,40; 2225,83]	0,0006	0,38 [0,32; 0,44]	<0,00001	2 [2; 3]
Sucha skóra	72 (29) / 4 (4)	245 / 111	11,13 [3,95; 31,35]	<0,0001	0,26 [0,19; 0,32]	<0,00001	3 [3; 5]
Wymioty	64 (26) / 7 (6)	245 / 111	5,25 [2,32; 11,89]	<0,0001	0,20 [0,13; 0,27]	<0,00001	5 [3; 8]
Rumień	56 (23) / 1 (1)	245 / 111	32,59 [4,45; 238,74]	0,0006	0,22 [0,16; 0,28]	<0,00001	4 [3; 6]
Ból głowy	53 (22) / 3 (3)	245 / 111	9,94 [3,03; 32,56]	0,0001	0,19 [0,13; 0,25]	<0,00001	5 [4; 7]
Podwyższony poziom AST	47 (19) / 9 (8)	245 / 111	2,69 [1,27; 5,71]	0,01	0,11 [0,04; 0,18]	0,002	9 [5; 25]
Podwyższony poziom ALT	43 (18) / 8 (7)	245 / 111	2,74 [1,24; 6,05]	0,01	0,10 [0,04; 0,17]	0,003	9 [5; 27]
Podwyższony poziom lipazy	32 (13) / 7 (6)	245 / 111	2,23 [0,95; 5,23]	ns	0,07 [0,01; 0,13]	0,03	14 [7; 175]
Biegunka	31 (13) / 16 (14)	245 / 111	0,86 [0,45; 1,65]	ns	-0,02 [-0,10; 0,06]	ns	na
Limfopenia	22 (9) / 2 (2)	245 / 111	5,38 [1,24; 23,28]	0,02	0,07 [0,03; 0,12]	0,001	13 [8; 35]
Hiperbilirubinemia	21 (9) / 2 (2)	245 / 111	5,11 [1,18; 22,19]	0,03	0,07 [0,02; 0,11]	0,002	14 [9; 40]
Hipofosfatemia	19 (8) / 1 (1)	245 / 111	9,25 [1,22; 69,97]	0,03	0,07 [0,03; 0,11]	0,0004	14 [9; 30]
Nadciśnienie	15 (6) / 2 (2)	245 / 111	3,55 [0,80; 15,82]	ns	0,04 [0,003; 0,08]	0,03	23 [12; 297]
Data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.							
Wysypka	204 (83) / 30 (27)	245 / 111	13,43 [7,85; 22,98]	<0,0001	0,56 [0,47; 0,66]	<0,00001	1 [1; 2]
Świąd	171 (70) / 25 (23)	245 / 111	7,95 [4,72; 13,40]	<0,0001	0,47 [0,38; 0,57]	<0,00001	2 [1; 2]
Zmęczenie	103 (42) / 28 (25)	245 / 111	2,15 [1,31; 3,54]	0,0003	0,17 [0,07; 0,27]	0,001	5 [3; 15]
Podwyższony poziom lipazy	36 (15) / 8 (7)	245 / 111	2,22 [0,99; 4,94]	0,051	0,07 [0,01; 0,14]	0,02	13 [7; 105]

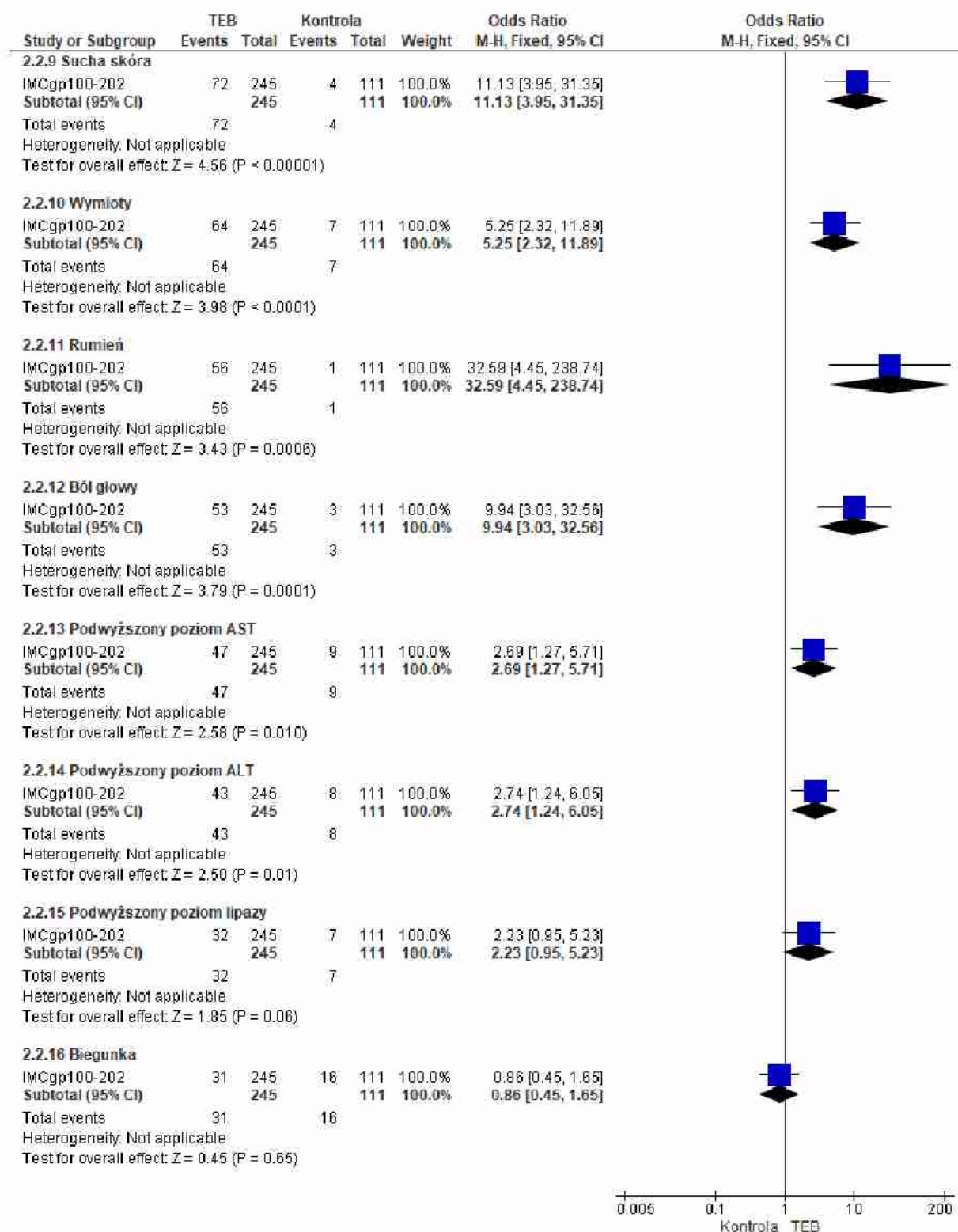
* Przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowane u przynajmniej 20% pacjentów (dowolnego stopnia); † Zespół wyrzutu cytokin oceniano zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* w 2019 r. (Lee 2019); ‡ jako termin „wysypka” rozumiane jest występowanie następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia: pęcherzy, zapalenia skóry, dermatozy trądzikopodobnej, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego oddzielanie się naskórka, kontaktowego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, dermatozy, wysypki polekowej, egzemy, egzemy powiek, rumienia wielopostaciowego, zdercia naskórka, złuszczonej się wysypki, śródmiąższowego ziarniakowego zapalenia skóry, zliszajowacenia, rogowacenia liszajowatego, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, grudek, świerzbiączki, łuszczyca, wysypki, wysypki rumieniowej, uogólnionej wysypki, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki grudkowej, swędzącej wysypki, wysypki

pęcherzykowej, łojotoku, łojotokowego zapalenia skóry, otarcia skóry, erozji skóry, złuszczenia skóry, podrażnienia skóry, zmian plackowatych, wyprysku słonecznego, wykwitów skórnych na podłożu toksycznym, pokrzywki.

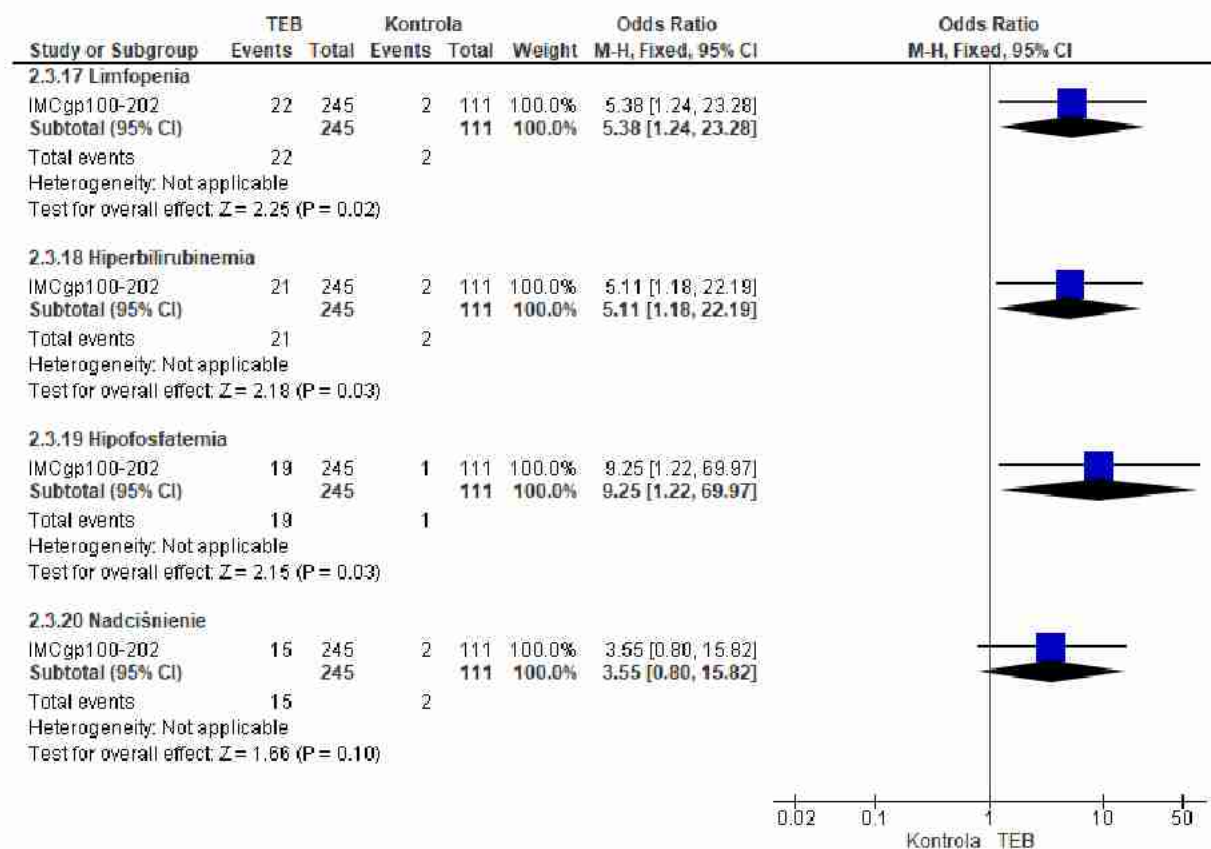
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.1 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



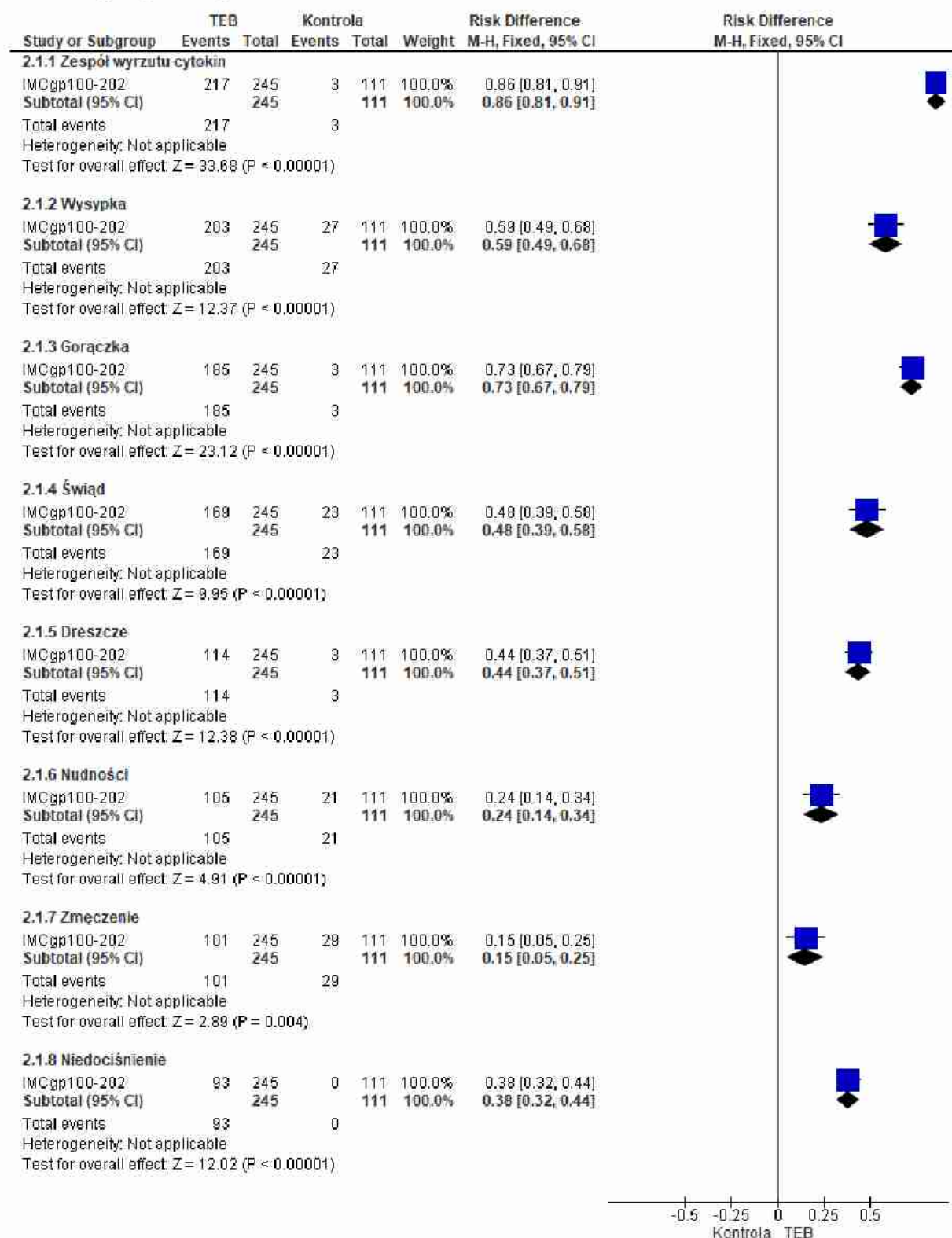
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.2 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



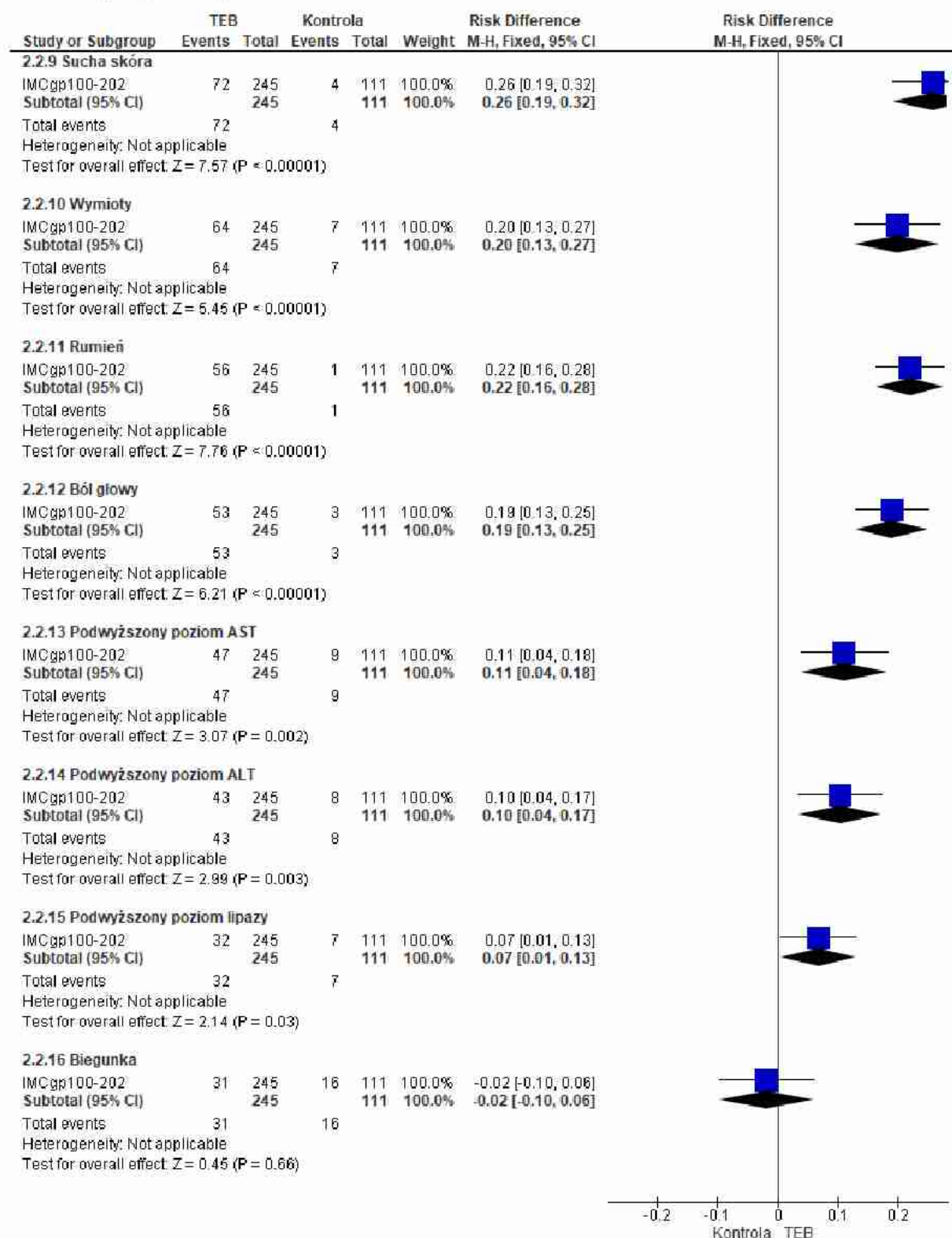
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.3 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



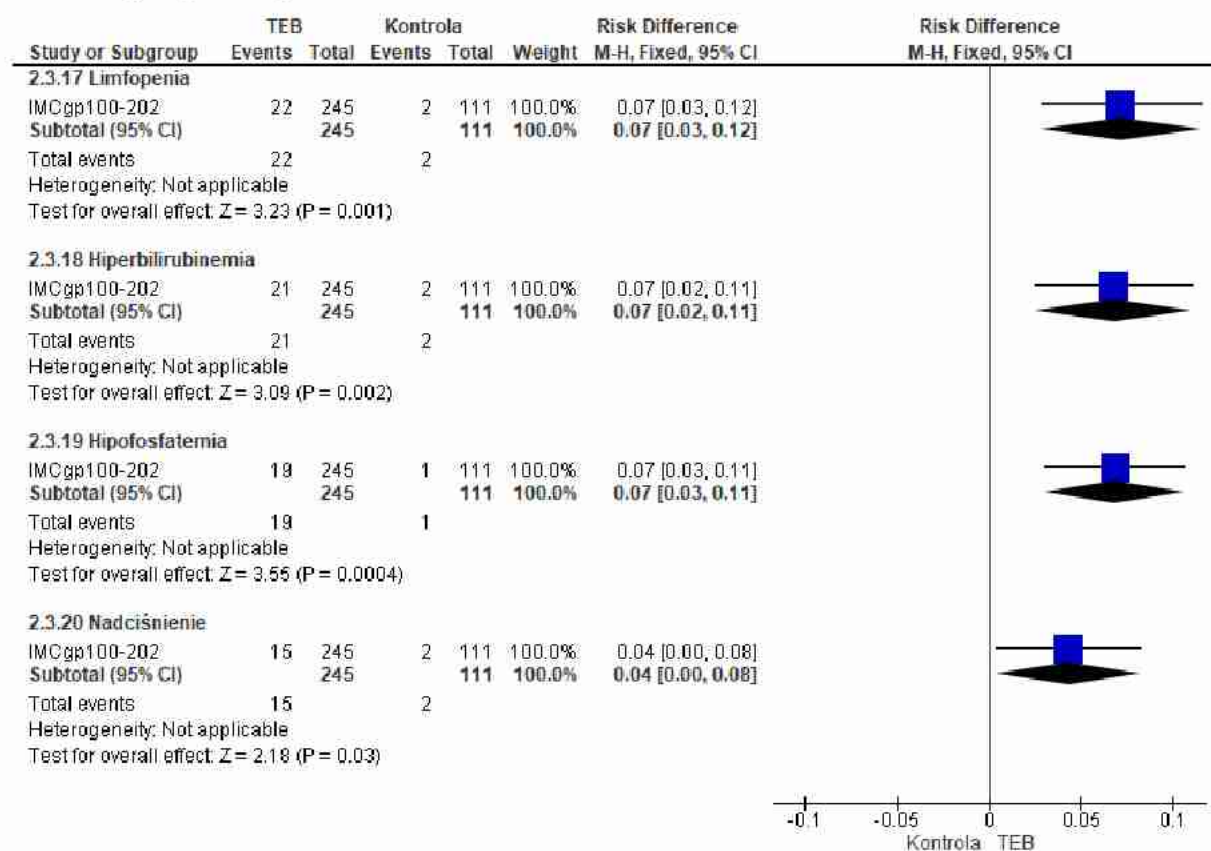
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.1 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



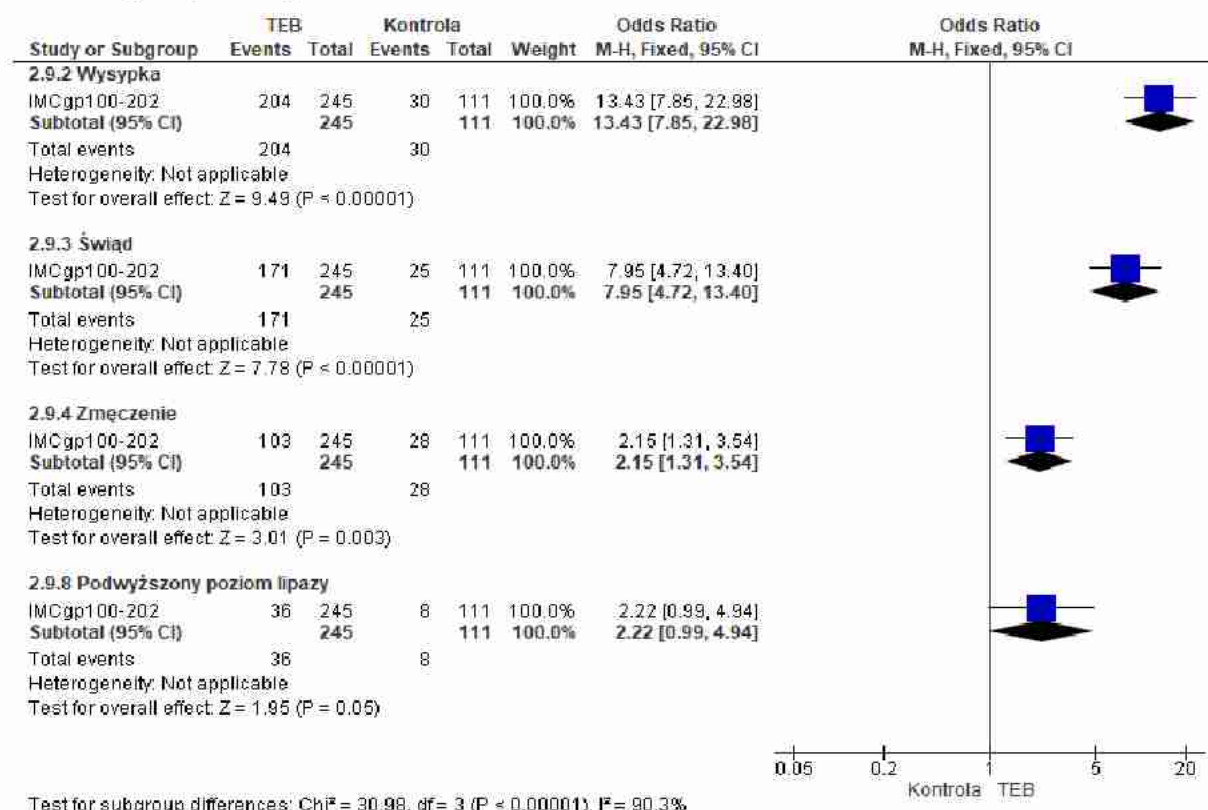
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.2 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



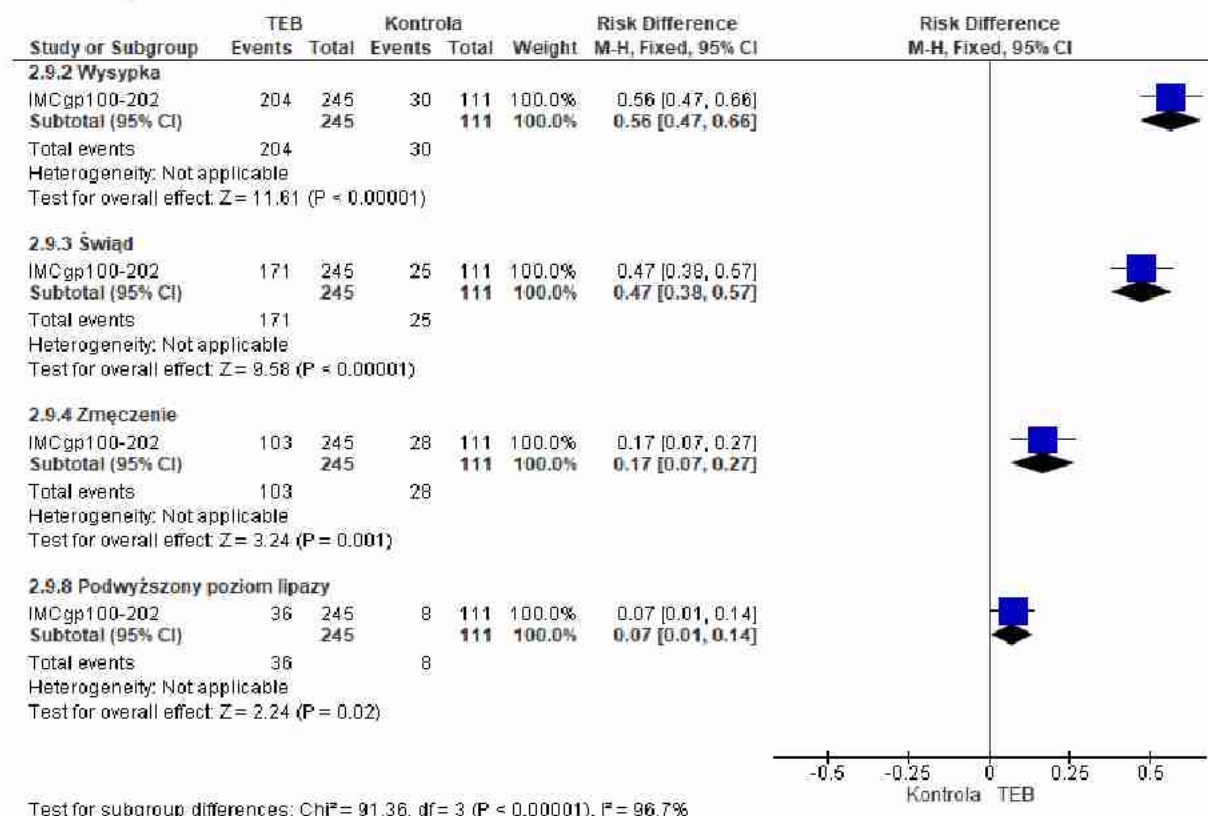
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.3 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).



Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



6.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli występowały następujące TRAE stopnia ≥ 3 :

- Wysypka (18% vs 0%): OR=50,61 [95%CI: 3,09; 829,37], $p=0,006$; RD=0,18 [95%CI: 0,13; 0,23], $p<0,00001$; NNH_{14,1mies.}=5 [95%CI: 4; 7];
- gorączka - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (4% vs 0%): OR=8,96 [95%CI: 0,52; 155,28], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06], $p=0,008$; NNH_{14,1mies.}=27 [95%CI: 15; 103];
- świąd - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (4% vs 0%): OR=10,94 [95%CI: 0,64; 187,25], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,003$; NNH_{14,1mies.}=22 [95%CI: 13; 63];
- niedociśnienie - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (3% vs 0%): OR=7,98 [95%CI: 0,46; 139,50], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], $p=0,01$; NNH_{14,1mies.}=30 [95%CI: 17; 149];
- podwyższony poziom AST - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (4% vs 0%): OR=10,94 [95%CI: 0,64; 187,25], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,003$; NNH_{14,1mies.}=22 [95%CI: 13; 63];
- limfopenia - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (2% vs 0%): OR=6,05 [95%CI: 0,34; 108,38], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: 0,0009; 0,05], $p=0,04$; NNH_{14,1mies.}=40 [95%CI: 20; 1053];
- hipofosfatemia - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (3% vs 0%): OR=7,01 [95%CI: 0,40; 123,87], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: 0,003; 0,05], $p=0,02$; NNH_{14,1mies.}=35 [95%CI: 18; 263].

Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w grupie TEB i kontroli.

W przypadku daty odcięcia z 03.07.2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) porównywano częstość występowania następujących TRAE stopnia ≥ 3 : wysypki, świądu, zmęczenia i podwyższonego poziomu lipazy - zmęczenie i podwyższony poziom lipazy raportowano ze zbliżoną częstością w obu grupach, podczas gdy wysypkę i świąd częściej w grupie TEB niż kontroli, chociaż istotności statystycznej wyniku nie wykazano w przypadku OR dla świądu:

- wysypka (19% vs 0%): OR=51,98 [95%CI: 3,17; 851,59], $p=0,006$; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,24], $p<0,00001$; NNH_{43,3mies.}=5 [95%CI: 4; 7];
- świąd (5% vs 0%): OR=10,94 [95%CI: 0,64; 187,25], $p=0,10$; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,003$; NNH_{43,3mies.}=22 [95%CI: 13; 63].

Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

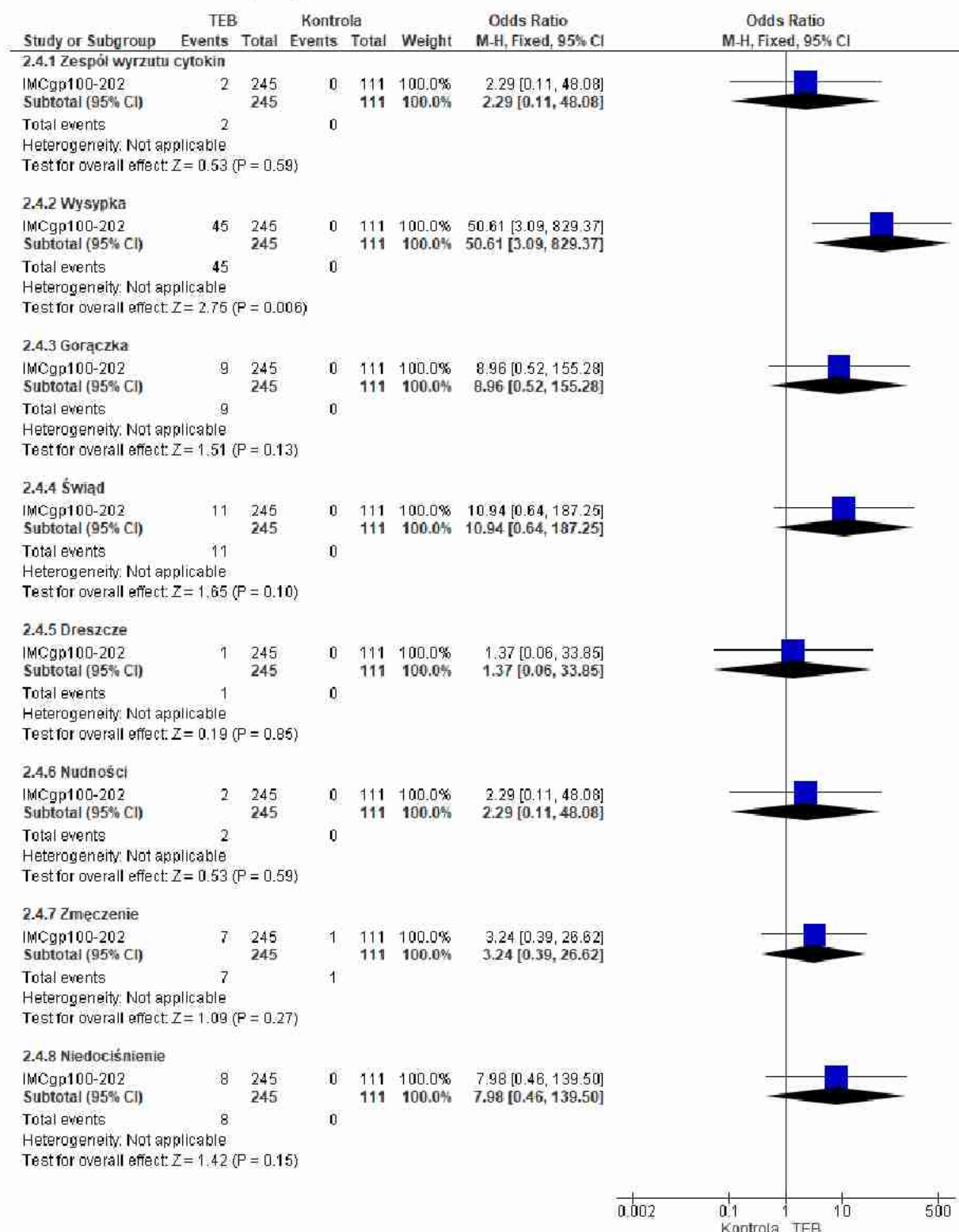
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane *	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.							
Zespół wyrzutu cytokin†	2 (1) / 0	245 / 111	2,29 [0,11; 48,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Wysypka†	45 (18) / 0	245 / 111	50,61 [3,09; 829,37]	0,006	0,18 [0,13; 0,23]	<0,00001	5 [4; 7]
Gorączka	9 (4) / 0	245 / 111	8,96 [0,52; 155,28]	ns	0,04 [0,01; 0,06]	0,008	27 [15; 103]
Świąd	11 (4) / 0	245 / 111	10,94 [0,64; 187,25]	ns	0,04 [0,02; 0,07]	0,003	22 [13; 63]
Dreszcze	1 (<1) / 0	245 / 111	1,37 [0,06; 33,85]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Nudności	2 (1) / 0	245 / 111	2,29 [0,11; 48,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zmęczenie	7(3) / 1 (1)	245 / 111	3,24 [0,39; 26,62]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Niedociśnienie	8 (3) / 0	245 / 111	7,98 [0,46; 139,50]	ns	0,03 [0,01; 0,06]	0,01	30 [17; 149]
Sucha skóra	0 / 0	245 / 111	ne	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Wymioty	1 (<1) / 0	245 / 111	1,37 [0,06; 33,85]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Rumień	0 / 0	245 / 111	ne	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból głowy	1 (<1) / 1 (1)	245 / 111	0,45 [0,03; 7,27]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
Podwyższony poziom AST	11 (4) / 0	245 / 111	10,94 [0,64; 187,25]	ns	0,04 [0,02; 0,07]	0,003	22 [13; 63]
Podwyższony poziom ALT	7 (3) / 2 (2)	245 / 111	1,60 [0,33; 7,84]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Podwyższony poziom lipazy	9 (4) / 6 (5)	245 / 111	0,67 [0,23; 1,92]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Biegunka	2 (1) / 3 (3)	245 / 111	0,30 [0,05; 1,80]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Limfopenia	6 (2) / 0	245 / 111	6,05 [0,34; 108,38]	ns	0,02 [0,0009; 0,05]	0,04	40 [20; 1053]
Hiperbilirubinemia	5 (2) / 0	245 / 111	5,10 [0,28; 93,03]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
Hipofosfatemia	7 (3) / 0	245 / 111	7,01 [0,40; 123,87]	ns	0,03 [0,003; 0,05]	0,02	35 [18; 263]

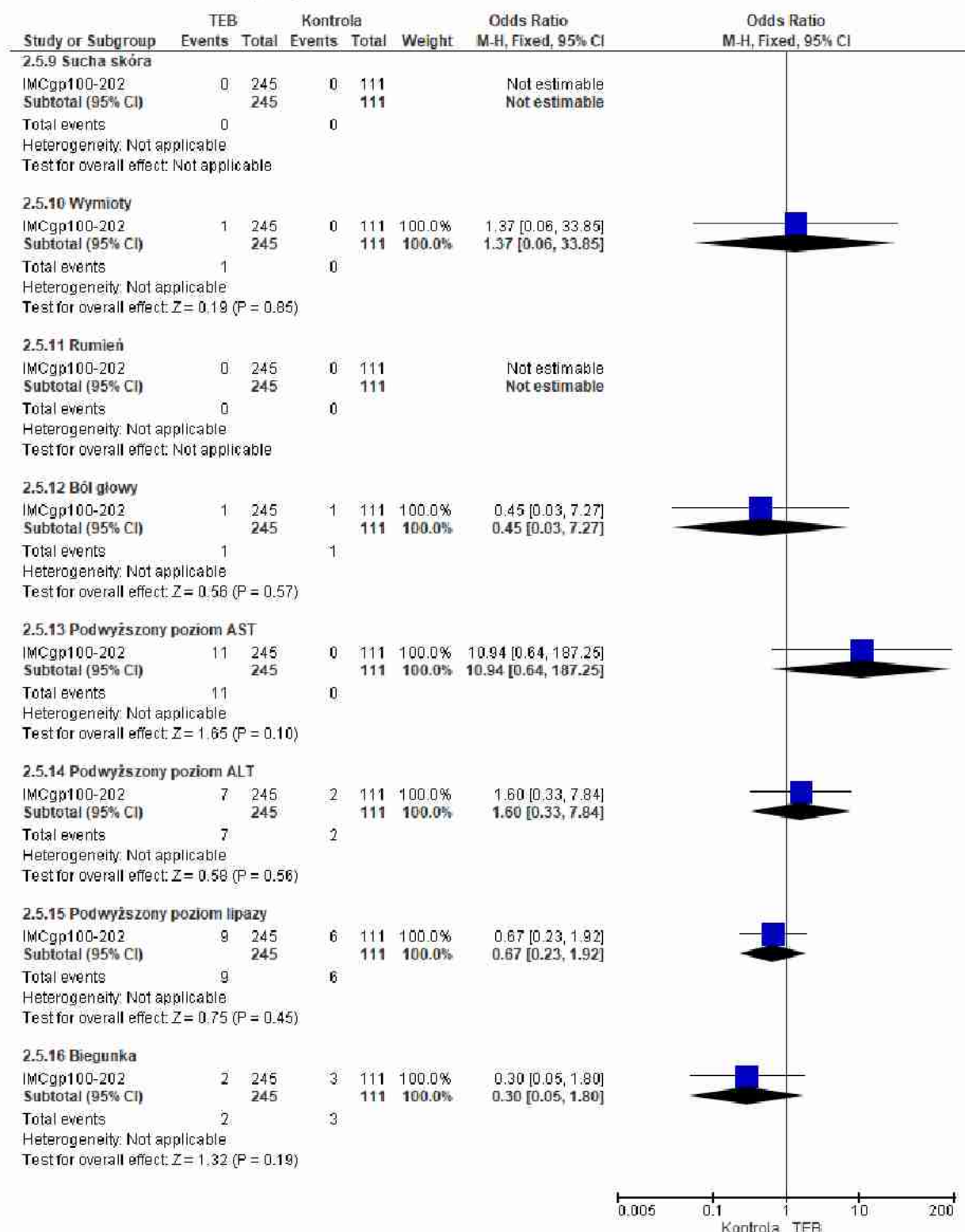
Zdarzenie niepożądane *	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nadciśnienie	9 (4) / 1 (1)	245 / 111	4,19 [0,52; 33,52]	ns	0,03 [-0,002; 0,06]	ns	na
Data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.							
Wysypka	46 (19) / 0 (0)	245 / 111	51,98 [3,17; 851,59]	0,006	0,19 [0,14; 0,24]	<0,00001	5 [4; 7]
Świąd	11 (5) / 0 (0)	245 / 111	10,94 [0,64; 187,25]	0,10	0,04 [0,02; 0,07]	0,003	22 [13; 63]
Zmęczenie	7 (3) / 1 (1)	245 / 111	3,24 [0,39; 26,62]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]
Podwyższony poziom lipazy	9 (4) / 6 (5)	245 / 111	0,67 [0,23; 1,92]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]

* Przedstawiono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u przynajmniej 2% pacjentów w obu grupach; nie odnotowano ponadto zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup; † zespół wyrzutu cytokin oceniano zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* w 2019 r. (Lee 2019); ‡ jako termin „wysypka” rozumiane jest występowanie następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia: pęcherzy, zapalenia skóry, dermatozy trądzikopodobnej, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego oddzielanie się naskórka, kontaktowego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, dermatozy, wysypki polekowej, egzemy, egzemy powiek, rumienia wielopostaciowego, zdercia naskórka, złuszczonej się wysypki, śródmiąższowego ziarniakowego zapalenia skóry, zliszajowacenia, rogowacenia liszajowatego, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, grudek, świerzbiczk, łuszczycy, wysypki, wysypki rumieniowej, uogólnionej wysypki, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki grudkowej, swędzącej wysypki, wysypki pęcherzykowej, łojotoku, łojotokowego zapalenia skóry, otarcia skóry, erozji skóry, złuszczenia skóry, podrażnienia skóry, zmian plackowatych, wyprysku słonecznego, wykwitów skórnych na podłożu toksycznym, pokrzywki.

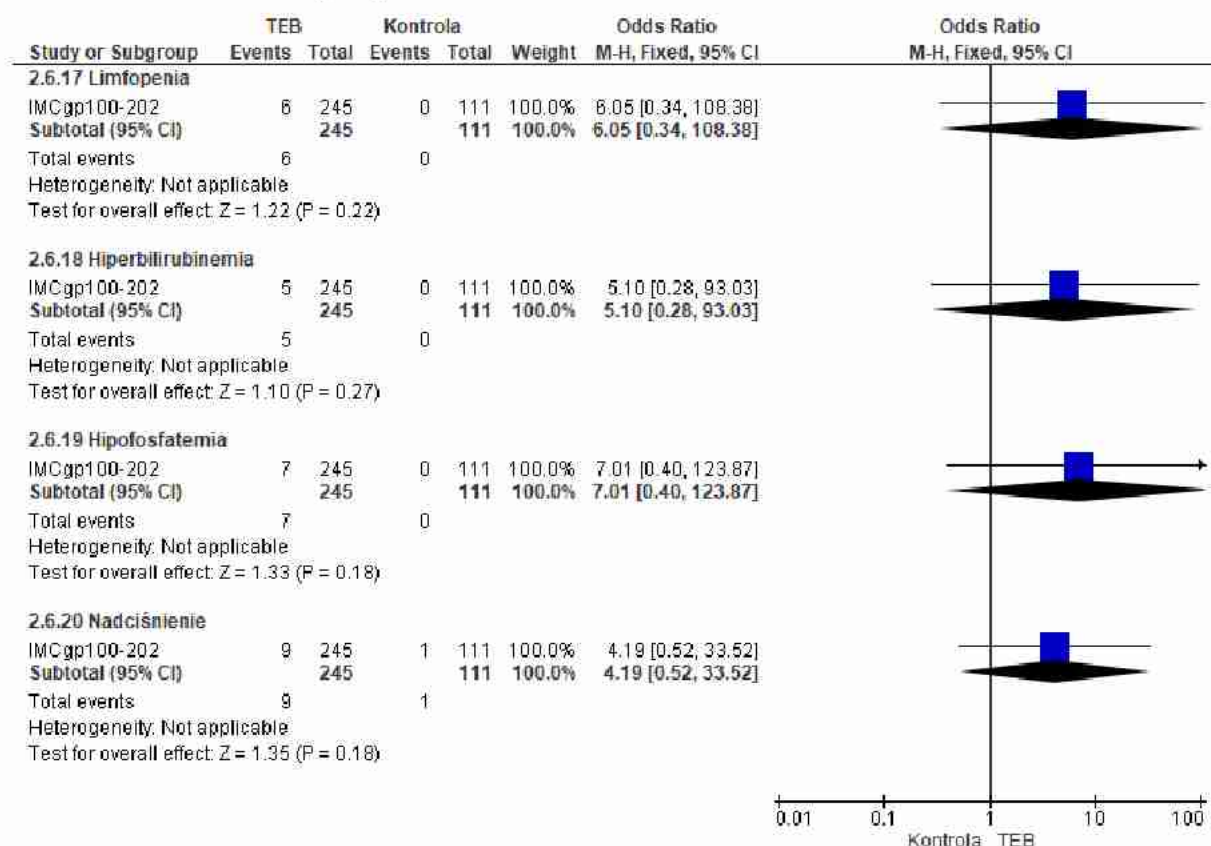
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.1 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



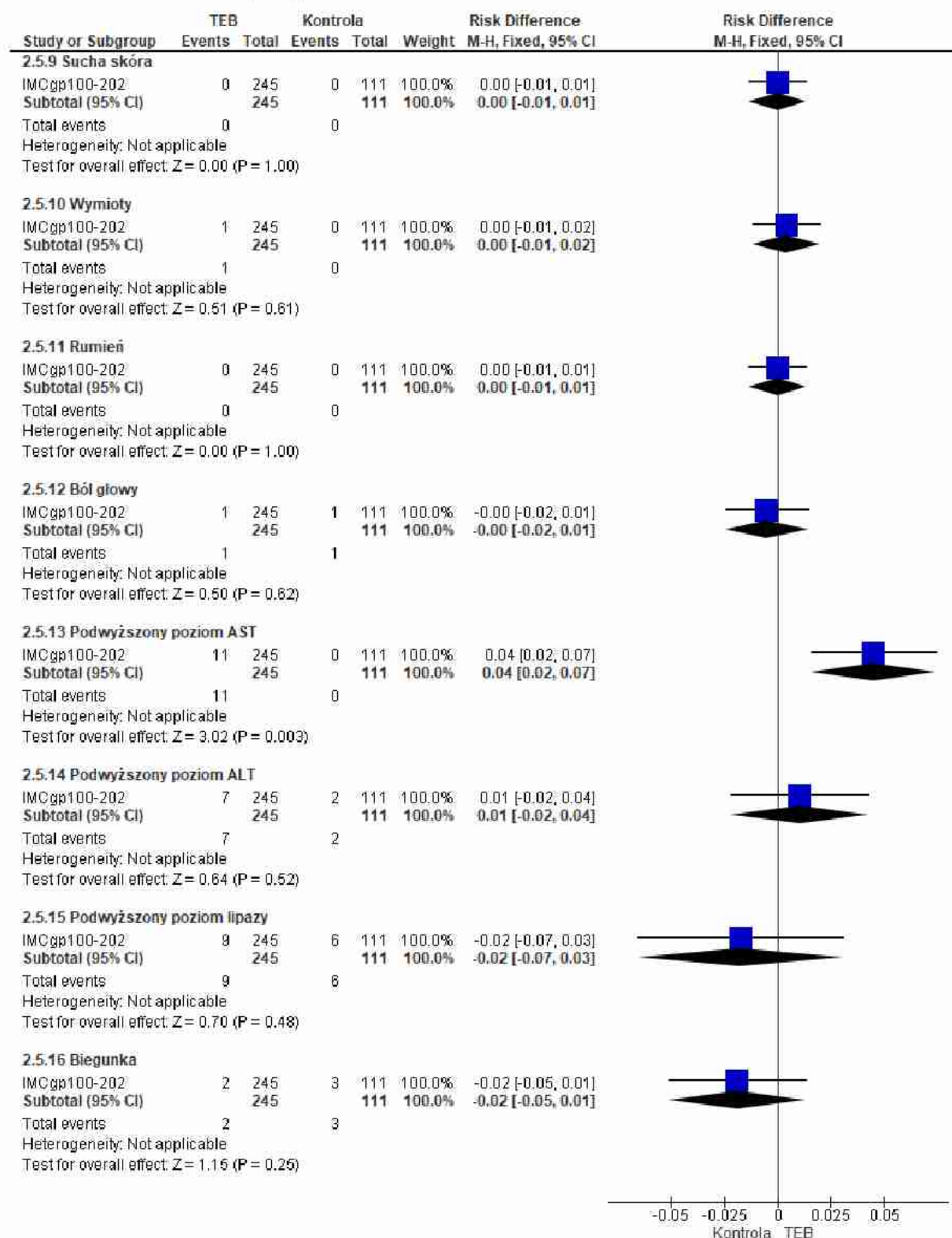
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.2 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies .



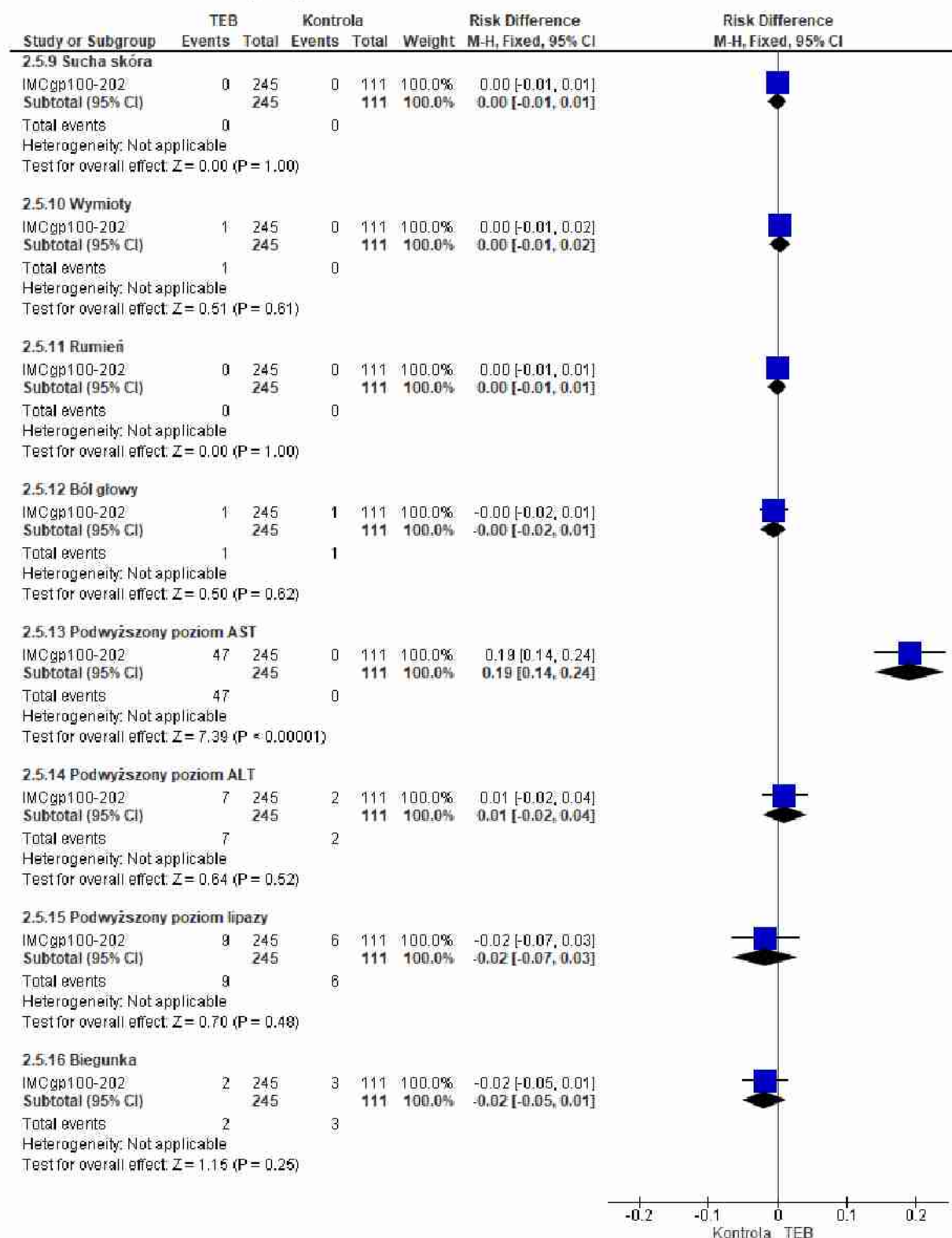
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.3 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



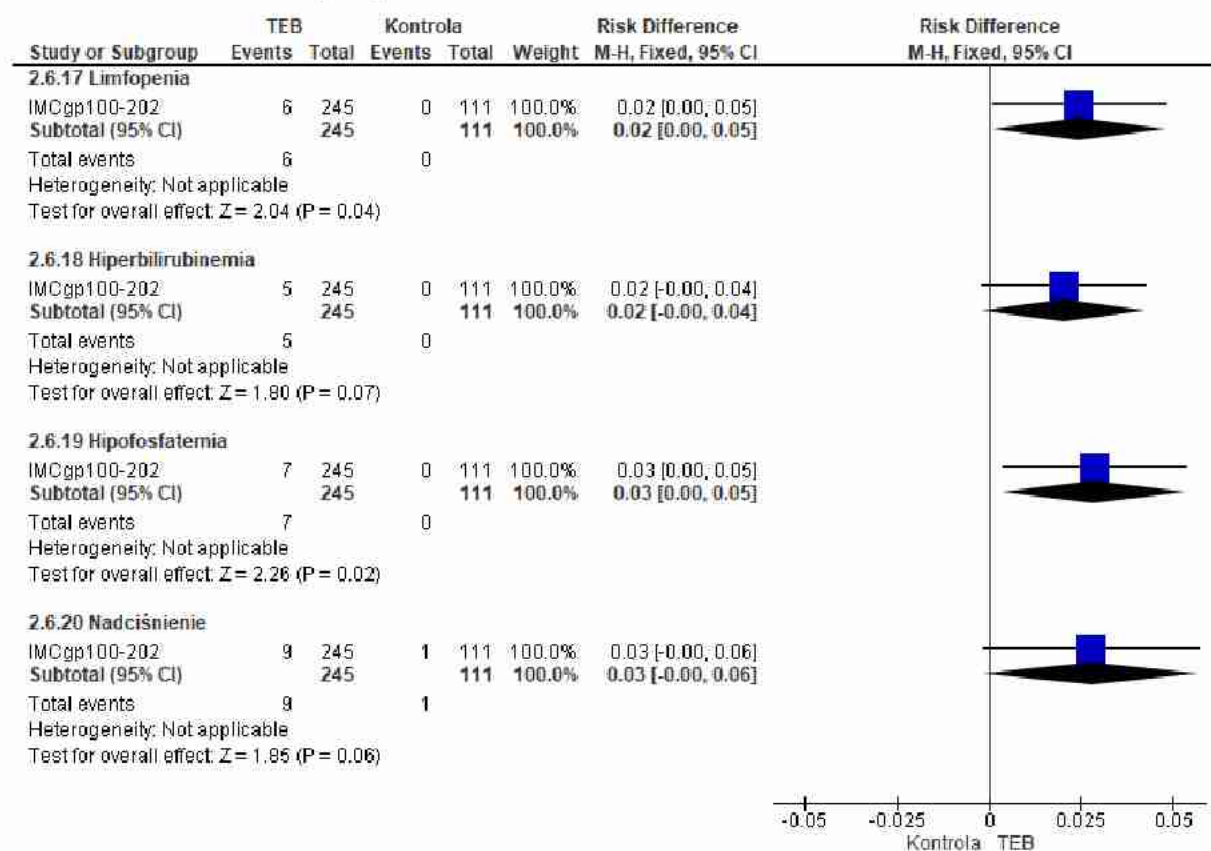
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.1 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



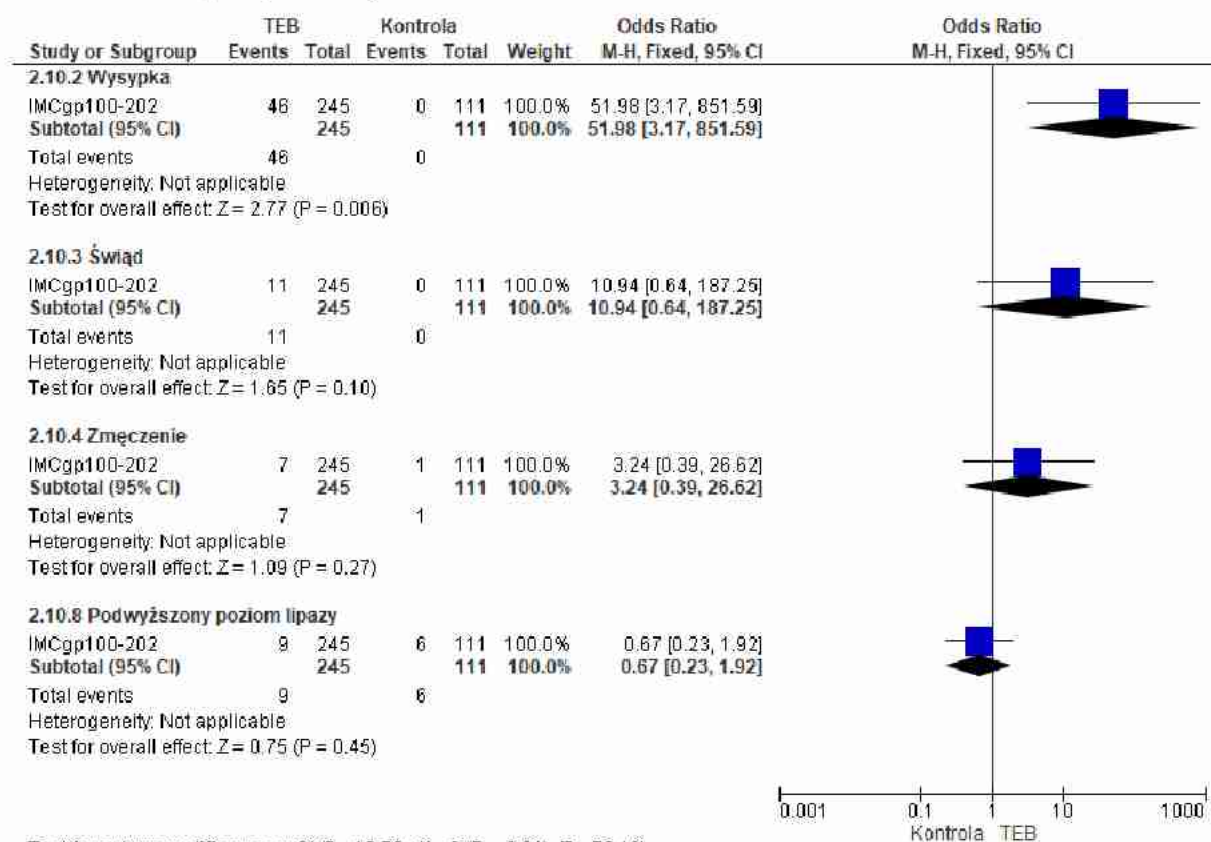
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.2 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



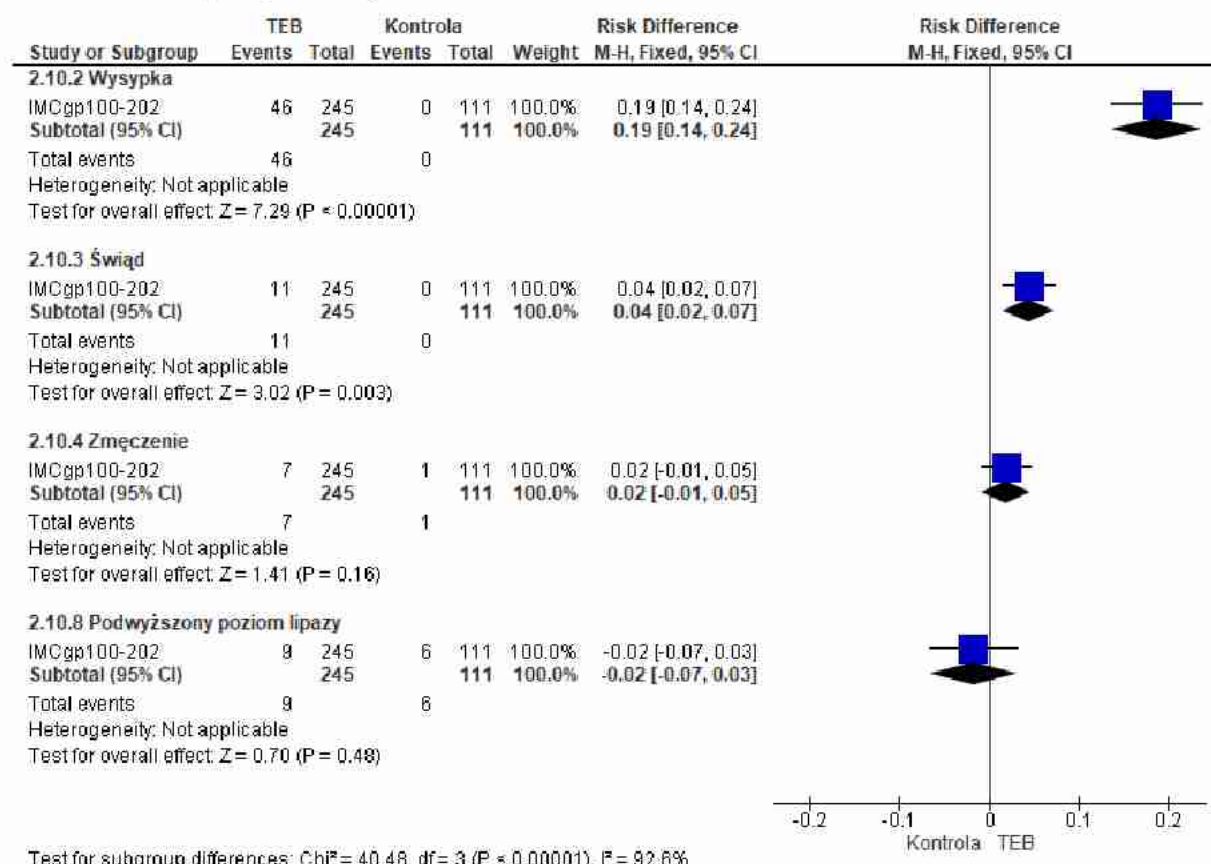
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.3 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



6.4 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

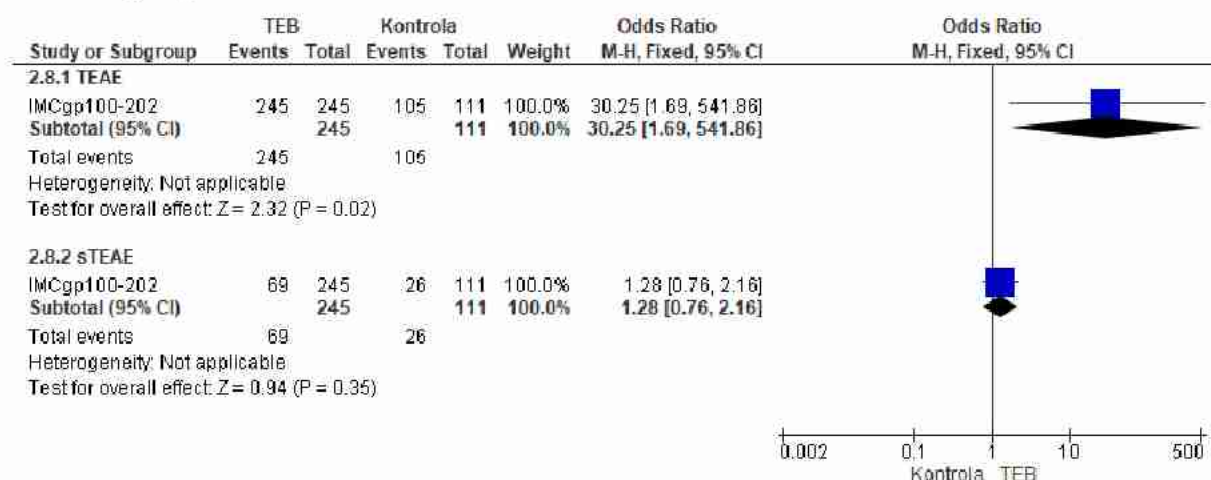
Wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) wskazują, że istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli występowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE; 100% vs 95%): OR=30,25 [95%CI: 1,69; 541,86], p=0,02; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH_{14,1mies.}=18 [95%CI: 10; 96]. Jednakże ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE) raportowano z porównywalną częstością w obydwu grupach (28% vs 23%): OR=1,28 [95%CI: 0,76; 2,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,05; 0,14], p=ns; NNH_{14,1mies.}=na.

Z kolei w przypadku daty odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) ZN zaistniałe w trakcie leczenia występowały częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli, ale istotność statystyczną wyniku wykazano jedynie w odniesieniu do parametru OR (100% vs 96%: OR=20,55 [95%CI: 1,10; 385,12], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: [-0,001; 0,07], p=0,055; NNH_{43,3mies.}=na). Ciężkie TEAE raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli (32% vs 22%): OR=1,73 [95%CI: 1,02; 2,92], p=0,04; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,20], p=0,03; NNH_{43,3mies.}=9 [95%CI: 4; 101].

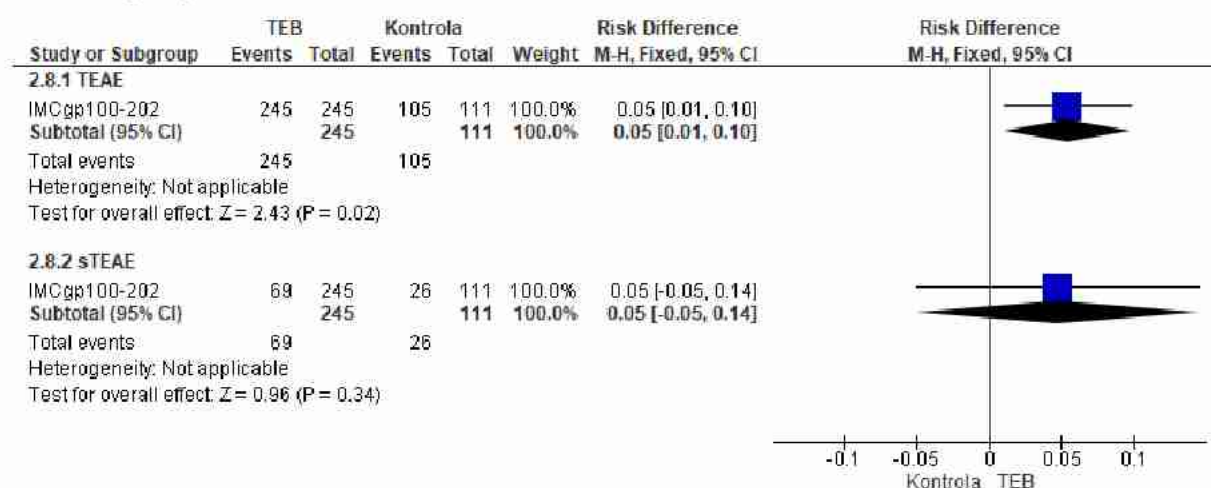
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.							
ZN zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) , n (%)	245(100)/ 105 (95)	245/ 111	30,25 [1,69; 541,86]	0,02	0,05 [0,01; 0,10]	0,02	18 [10; 96]
Ciężkie ZN zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE), n (%)	69 (28)/ 26 (23)	245/ 111	1,28 [0,76; 2,16]	ns	0,05 [-0,05; 0,14]	ns	na
Data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.							
ZN zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) , n (%)	245(100)/ 107 (96)	245/ 111	20,55 [1,10; 385,12]	0,04	0,04 [-0,001; 0,07]	0,055	na
Ciężkie ZN zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE), n (%)	79 (32)/ 24 (22)	245/ 111	1,73 [1,02; 2,92]	0,04	0,11 [0,01; 0,20]	0,03	9 [4; 101]

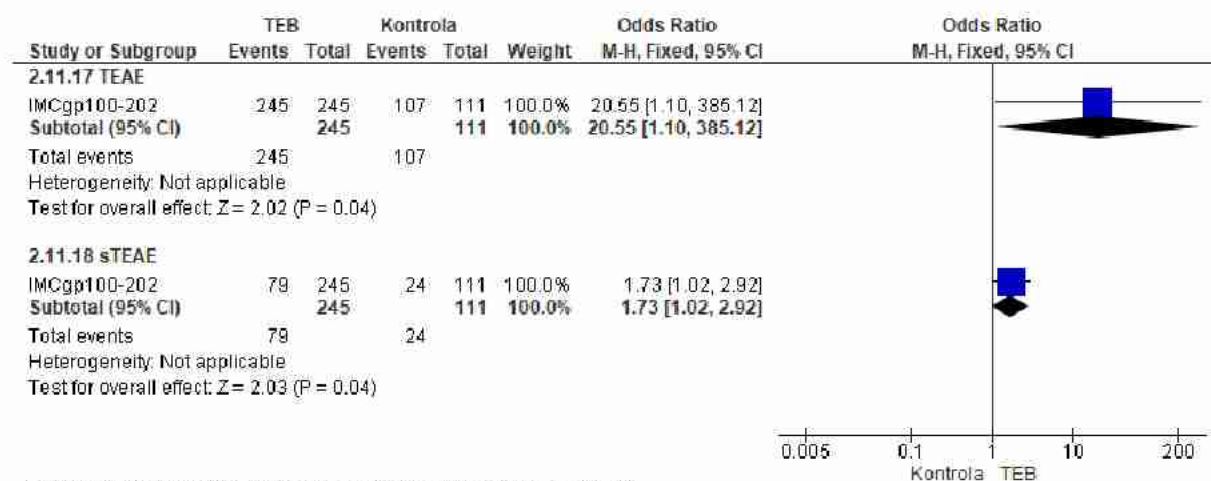
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.



Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.

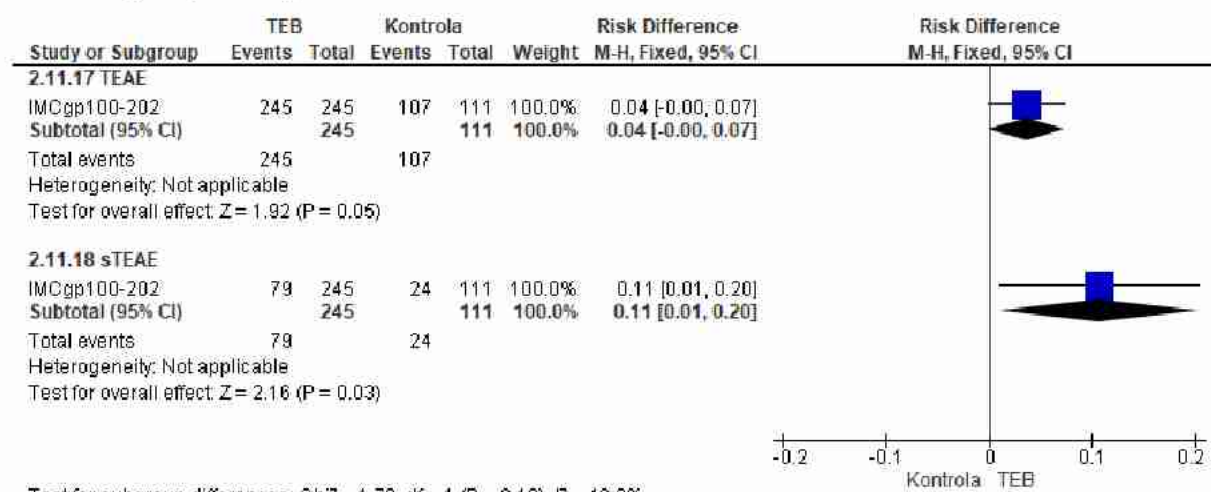


Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (OR) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



Test for subgroup differences: Chi² = 2.66, df = 1 (P = 0.10), I² = 62.4%

Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (RD) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczonym systemowo). Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, Embase, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 06.03.2026 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniające kryteria włączenia do przeglądu - EURACAN (publikacja van der Kooij 2025, w ramach której wydzielono wyniki dla tebentafuspu w pierwszej linii leczenia mUM). Ponadto zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii”; badanie IMCgp100-202, patrz rozdz. 4.2) oraz trzy opracowania wtórne (raport CADTH, Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026, patrz rozdz. 4.1), spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.3.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4

7.1 Metodyka włączonych badań RWE

Włączona do analizy publikacja van der Kooij 2025 stanowi retrospektywne badanie wieloośrodkowe, w którym pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka rozpoczęli leczenie tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (ang. *Early Access*) między majem 2021 r. a majem 2023 r. w 4 ośrodkach EURACAN (Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Nowotworów Litych u Dorosłych, ang. *European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers*):

- 1 w Paryżu we Francji – *Institut Curie Paris*,
- 1 w Lejdzie w Holandii – *Leiden University Medical Center*,
- 1 w Warszawie w Polsce – *Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology* (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - - Państwowy Instytut Badawczy),

- 1 w Brukseli w Belgii – *Cliniques universitaires Saint-Luc UCLouvain Bruxelles*.

W programie wczesnego dostępu do leku tebentafusp u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka w czterech ośrodków eksperckich EURACAN wzięto udział łącznie 182 pacjentów, jednak 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia tebentafusem, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby. W odniesieniu do przerwania/ ukończenia leczenia dostępna jest jeszcze informacja, że jeden pacjent przerwał leczenie tebentafusem z powodu toksyczności, której stopień był ≤ 2 .

Ze 175 pacjentów z mUM, którzy rozpoczęli leczenie między majem 2021 a majem 2023 roku w czterech ośrodkach, 75 pacjentów pochodziło z Paryża, **43 pacjentów z Warszawy**, 33 pacjentów z Lejdy i 24 pacjentów z Brukseli.

Do badania włączono wyłącznie pacjentów z histologicznie potwierdzonym mUM. Kwalifikujący się pacjenci mieli dodatni wynik testu HLA-A*02:01 i otrzymali co najmniej jedną dawkę tebentafuspu, a ocena odpowiedzi radiologicznej była dostępna po około 3 miesiącach. Leczenie tebentafusem rozpoczęto w ramach programu wczesnego dostępu w okresie od maja 2021 r. do maja 2023 r. w czterech ośrodkach należących do sieci EURACAN wymienionych powyżej. Dane dotyczące całkowitego przeżycia zostały zaktualizowane w lutym 2025 r.

Celem badania była ocena wyników (PFS i OS) leczenia tebentafusem w warunkach rzeczywistych oraz porównanie ich z wynikami zgłaszanymi w badaniu 202. Ponadto zebrano wyniki leczenia po progresji choroby i przedstawiono najlepszą obiektywną odpowiedź (BOR).

Wśród 175 pacjentów analizowanych w badaniu EURACAN 73% nie było wcześniej leczonych terapią systemową, 13% otrzymało wcześniej jedną linię leczenia systemowego, 10% dwie a pozostali trzy lub więcej, jednakże w publikacji wydzielono część wyników (tj. OS i PFS) dla chorych nieleczonych wcześniej systemowo (tj. **127 chorych leczonych tebentafusem w 1-ej linii mUM**).

Tab. 42. Opis włączonych badań RWE.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji w badaniu, w tym w analizowanych grupach	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje
EURACAN (van der Kooij 2025)	retrospektywne badanie wieloośrodkowe, jednoramienne	program wczesnego dostępu do leku	4 ośrodki: Francja (Paryż), Holandia (Lejda), Polska (Warszawa), Belgia (Bruksela)	175* (w tym 127 w pierwszej linii leczenia)	leczenie rozpoczęte między majem 2021 a majem 2023 roku, mediana obserwacji 19,0 (zakres 1-42) m-ca	pacjenci z mUM, z dodatnim wynikiem testu HLA-A*02:01 leczeni tebentafusepm	tebentafusp, N=175 (w tym 127 w pierwszej linii leczenia)

* w programie wczesnego dostępu do leku tebentafusp u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka w czterech ośrodków eksperckich EURACAN wzięło udział łącznie 182 pacjentów, jednak 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia tebentafusepm, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby.

Tab. 43. Opis włączonych badań RWE cd.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
EURACAN (van der Kooij 2025)	Tak	Tak	Brak	Tak (chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Nie porównywano z komparatorem.*	Chorzy, którzy rozpoczęli leczenie TEB w konkretnym okresie.

* Celem badania była ocena wyników (PFS i OS) leczenia tebentafusepm w warunkach rzeczywistych oraz porównanie ich z wynikami zgłaszanymi w badaniu 202.

Tab. 44. Opis włączonych badań RWE cd.*

Badanie	Leczenie	Przerwanie leczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe
EURACAN (van der Kooij 2025)	tebentafusp - brak szczegółów	Ze 182 pacjentów, którzy wzięli udział w programie, 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia TEB, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby. 1 pacjent przerwał leczenie TEB z powodu toksyczności, której stopień był ≤ 2 . Brak innych danych	• histologicznie potwierdzony mUM, • dodatni wynik testu HLA-A*02:01, • otrzymanie co najmniej jedną dawkę tebentafuspu*, • z dostępną oceną odpowiedzi radiologicznej po około 3 miesiącach	brak (niespełnianie kryteriów włączenia)	• PFS i OS • wskaźniki odpowiedzi BOR (CR, PR, SD, PD, korzyść kliniczna, tj. CR+PR+SD) • zdarzenia niepożądane

BOR - najlepsza obiektywna odpowiedź (ang. *best objective response*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); * leczenie tebentafuspem rozpoczęto w ramach programu wczesnego dostępu w okresie od maja 2021 r. do maja 2023 r. w czterech ośrodkach należących do sieci EURACAN; PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej progresji, daty zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej; OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej.

7.2 Ocena jakości włączonych badań RWE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE”.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej tebentafuspu przedstawiono w poniższej tabeli.

Jednoramienne badanie EURACAN odznaczało się **wysoką jakością**, zgodnie z oceną w skali NICE (ocena 7/9 punktów, obniżona jedynie ze względu na retrospektywny charakter badania i brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno).

Tab. 45. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NICE.

Pytanie	EURACAN
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników*	7/9 pkt.

* za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8.

7.3 Charakterystyka populacji we włączonych badaniach RWE

Mediana wieku w badaniu EURACAN wynosiła 64 lata (zakres 23-87), 75 pacjentów (43%) miało wynik ECOG równy 0, a 103 pacjentów (59%) miało prawidłową aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Charakterystykę populacji w pierwszej linii leczenia zebrano w poniższej tabeli. Mediana wieku wspomnianej subpopulacji badania EURACAN wyniosła 65 lat, 57% stanowiły kobiety. Wszyscy chorzy, poza jednym (<1%) mieli stopień sprawności ECOG 0-1.

Tab. 46. Charakterystyka populacji w badaniu EURACAN w pierwszej linii leczenia.*

Parametr	EURACAN, N=127
Mediana wieku (lata, zakres)	65 (23-87)
Kobiety, n (%)	72 (56,7)
Mediana czasu od pierwotnej diagnozy (miesiące, zakres)	27 (0-285)
Wynik w skali ECOG - 0/1/2	52 (40,9)/ 74 (58,3)/ 1 (0,8)

Parametr	EURACAN, N=127
Dehydrogenaza mleczanowa - normalna/ podwyższona	78 (61,4)/ 49 (38,6)
Lokalizacja przerzutów - tylko wątrobowe/ tylko pozawątrobowe/ wątrobowe i pozawątrobowe	66 (52,0)/ 2 (1,6)/ 59 (46,5)
Wcześniejsze leczenie miejscowe/lokalno-regionalne - nie/ tak	84 (66,1)/ 43 (33,9)

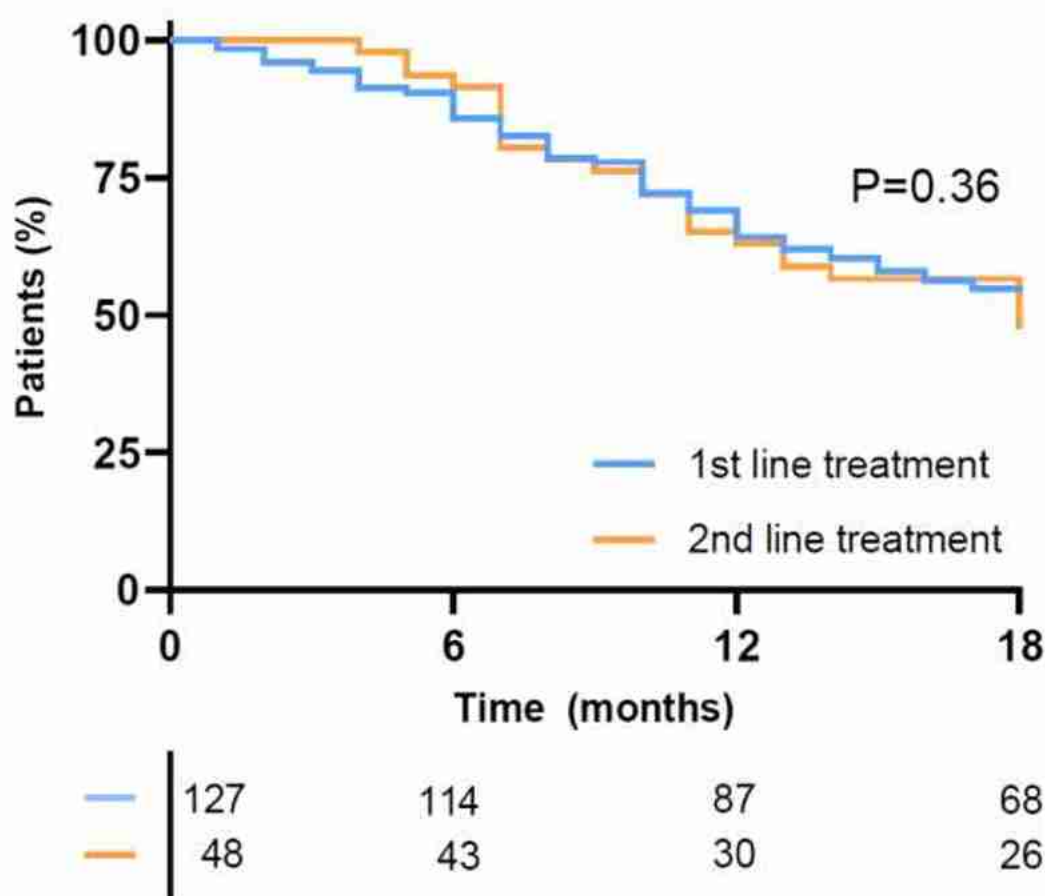
ECOG - ang. *Eastern Cooperative Working Group*; ICI - inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitors*)* porównywalna z charakterystyką chorych w kolejnych liniach leczenia, choć wydaje się, że pacjenci, którzy wcześniej otrzymali ICI i/lub chemioterapię, byli młodszy (mediana 60,5 vs 65,0 p = 0,07 - wynik nieistotny statystycznie) (patrz załącznik do publikacji).

7.4 Wyniki włączonych badań RWE

W badaniu EURACAN wzięło udział 175 pacjentów: 127 otrzymało tebentafusp w leczeniu pierwszego rzutu, a 48 przyjmowało wcześniej inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego i/lub chemioterapię.

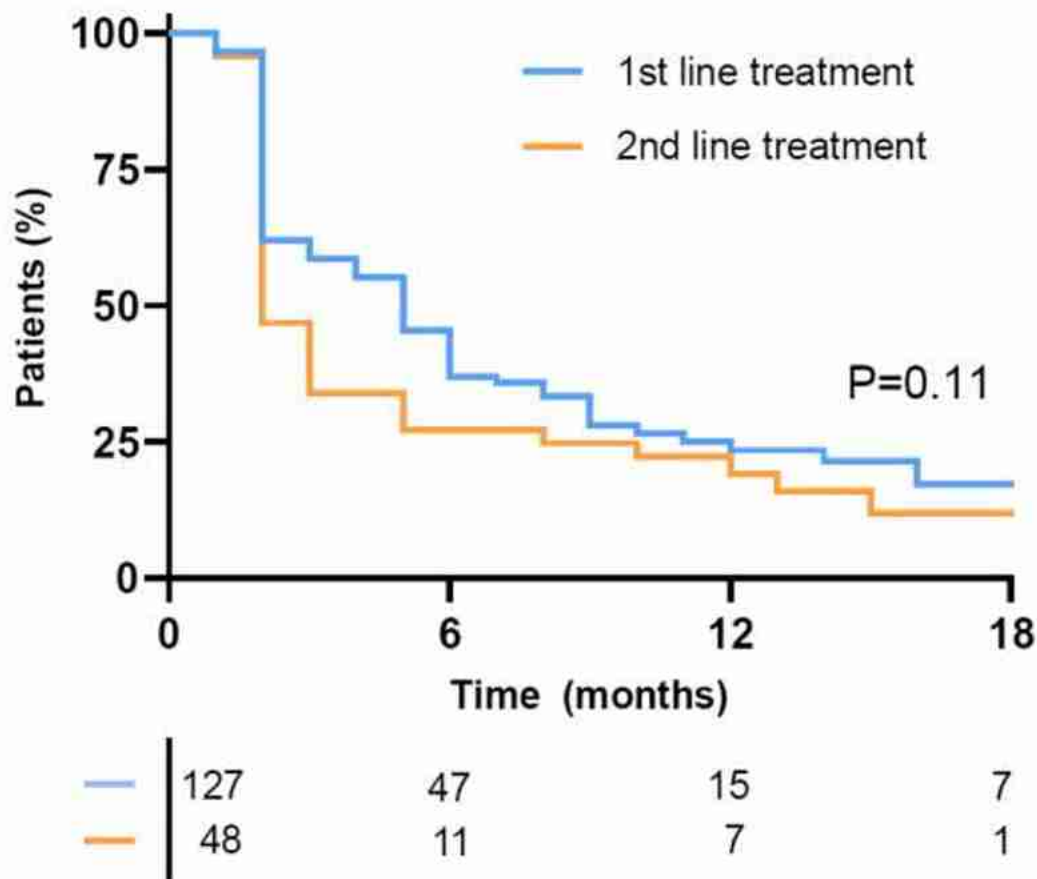
Brak jest wyników liczbowych dla pierwszej linii leczenia - wyniki przedstawiono na wykresach w postaci krzywych Kaplana-Meiera (KM). Nie stwierdzono istotnych różnic w PFS i OS w porównaniu tych dwóch grup - patrz wykresy poniżej.

Rys. 70. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EURACAN w zależności od wcześniejszych linii leczenia - krzywe Kaplana-Meiera (KM).



W kohorcie 48 pacjentów, którzy otrzymali tebentafusp jako leczenie drugiej linii, mediana OS wyniosła 18,0 miesiący (95% CI 11,4-24,6). Mediana OS w całej populacji wyniosła 20 miesięcy (95% CI 15,3-24,6).

Rys. 71. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EURACAN w zależności od wcześniejszych linii leczenia - krzywe Kaplana-Meiera (KM).



Mediana PFS w całej populacji wyniosła 4 miesiące (95% CI 2,7-5,3).

Dodatkowe opisowe przedstawienie głównych wyników w całej populacji badania

U trzydziestu dwóch pacjentów (18%) wystąpiła przejściowa toksyczność stopnia 3-4, głównie wysypka, u 5 pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 3.

Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, u 1 pacjenta wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), u 7 pacjentów (4%) częściowa odpowiedź (PR), u 82 pacjentów (47%) stabilna choroba (SD) jako najlepsza odpowiedź. 76 pacjentów (43%) było leczonych po progresji; u 1 pacjenta uzyskano CR, u 1 PR, a u 30 SD.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 4 miesiące (95% CI 2,7-5,3), a mediana OS wyniosła 20 miesięcy (95% CI 15,3-24,6). Roczny wskaźnik OS wyniósł 63,6%. Przeżycie było istotnie niższe u pacjentów z podwyższonym poziomem LDH lub przerzutami pozawątrobowymi.

Tebentafusp jest bezpieczny dla pacjentów z mUM leczonych wcześniej i nieleczonych w warunkach rzeczywistych. Skuteczność leczenia obserwowano u pacjentów leczonych po początkowej progresji choroby. Pacjenci z wyjściowym podwyższonym poziomem LDH i przerzutami pozawątrobowymi mieli istotnie krótsze przeżycie. Nie ma znaczących różnic w

PFS i OS w przypadku porównania grupy przyjmujących TEB w pierwszej linii vs w drugiej linii oraz u chorych poniżej i powyżej 70 r.ż.

Otrzymano podobne wyniki kliniczne w porównaniu z randomizowanym badaniem IMC-gp100 202.

Dodatkowe, przedstawione opisowo, wyniki badania Rossi 2025 z wydzielonymi dla TEB wynikami w pierwszej linii leczenia, ale dostępnego jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego

W badaniu Rossi 2025 przedstawiono dane z włoskiego programu rozszerzonego dostępu (EAP) z zastosowaniem tebentafusp.

Do badania włączono 52 pacjentów z 12 ośrodków (tj. wszyscy pacjenci leczeni TEB w ramach EAP we Włoszech) – 27 mężczyzn i 25 kobiet. Mediana wieku wyniosła 58,7 lat (38-87). **29 pacjentów (tj.56%) otrzymywało tebentafusp w ramach terapii pierwszego rzutu**, a 23 pacjentów było wcześniej leczonych terapiami systemowymi.

Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 28 miesięcy.

Mediana OS u **pacjentów otrzymujących tebentafusp w ramach pierwszej linii leczenia** wyniosła 21,5 (95% CI 11,9-31,1) mies., a roczny wskaźnik przeżycia - 62,1%. Z kolei mediana PFS u tych pacjentów wyniosła 5,1 (95% CI 2,1-8,1) mies., a 6-miesięczny wskaźnik PFS - 37,9%.

Dane z włoskiego programu EAP potwierdzają skuteczność tebentafuspu w leczeniu mUM w warunkach rzeczywistych.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla tebentafuspu bez względu na skojarzenie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych¹⁶ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu opublikowanych do dnia 06.03.2026 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków¹⁷ (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla tebentafuspu opublikowanych do dnia 06.03.2026 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tebentafusp odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA.

Tab. 47. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tebentafusp.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4	0	4
Zaburzenia serca	29	2	31
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	1	0	1
Zaburzenia endokrynologiczne	3	0	3
Zaburzenia oka	11	1	12
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	32	5	37
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	219	4	223
Zaburzenia wątroby	23	1	24
Zaburzenia układu immunologicznego	126	7	133

¹⁶ <https://www.urpl.gov.pl/pl>

¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11	1	12
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	28	3	31
Nieprawidłowe wyniki badań	49	0	49
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19	1	20
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14	1	15
Choroby nowotworowe	75	5	80
Zaburzenia układu nerwowego	27	1	28
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	1	0	1
Zaburzenia psychiczne	13	1	14
Zaburzenia nerek i układu moczowego	11	1	12
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	34	0	34
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	123	2	125
Okoliczności społeczne	3	0	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	13	1	14
Zaburzenia naczyniowe	69	0	69
Łącznie	424	18	442

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 03.04.2026 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa dla tebentafuspu (FDA) - dostęp 06.03.2026 r.:

1) dotyczy potencjalnego zagrożenia wystąpieniem limfohistiocytozy hemofagocytarnej w przypadku podania w zastrzyku tebentafuspu i 7 innych leków¹⁸ – FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych;¹⁹

¹⁸ Blincyto (blinatumomab), Columvi (glofitamab-gxbm), Elrexio (elranatamab-bcmm), Epkinly (epcoritamab-bysp), Imdelltra (tarlatamab-dlle), Talvey (talquetamab-tgvs), Tecvayli (teclistamab-cqyv)

¹⁹ <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

2) dotyczy potencjalnego zagrożenia wystąpieniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii w przypadku podania w zastrzyku tebentafuspu i 8 innych leków²⁰ – FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych.²¹

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tebentafusp odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC 2025)²² prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Tab. 48. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tebentafusp.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	9
Zaburzenia serca	43
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia oka	20
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	98
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	389
Zaburzenia wątroby	35
Zaburzenia układu immunologicznego	219
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	27
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	79
Nieprawidłowe wyniki badań	111
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	36
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35
Choroby nowotworowe	101
Zaburzenia układu nerwowego	74
Problemy związane z produktem	5
Zaburzenia psychiczne	29
Zaburzenia nerek i układu moczowego	22
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	58
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	226
Okoliczności społeczne	4

²⁰ Blincyto (blinatumomab), Columvi (glofitamab-gxbm), Elrexio (elranatamab-bcmm), Epcoritamab-bysp), Imdelltra (tarlatamab-dlle), Lunsumio (mosunetuzumab-axgb), Talvey (talquetamab-tgvs), Tecvayli (teclistamab-cqyv)

²¹ <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>

²² <https://www.vigiaccess.org/>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Procedury chirurgiczne i medyczne	33
Zaburzenia naczyniowe	114
Łącznie	759

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 03.04.2026 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM).

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny (patrz Analiza problemu decyzyjnego). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ)²³, w rozpoznaniu C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, w warunkach polskich stanowi chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

koszyk terapii standardowych (niezależnie od jego składu), może być traktowany jako homogeniczny komparator - komparator zagregowany. Podobnie w kontekście leczenia skojarzonymi schematami terapeutycznym i monoterapią, należy przyjąć podobny efekt terapeutyczny. Z tego wynika, że definicja komparatora odpowiada szeroko rozumianej terapii standardowej, a nie konkretnej opcji terapeutycznej.

Do dnia 06.03.2026 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z koszykiem terapii w skład których wchodzi dakarbazyna – badanie IMCgp100-202 w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu. Ponadto zidentyfikowano trzy opracowania wtórne (raport CADTH, Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026) i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie EURACAN), spełniające kryteria włączenia do przeglądu i włączone do niniejszego przeglądu.

Włączone badanie obejmowało 378 pacjentów, których randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia tebentafuspu oraz kontroli (252 chorych włączonych do grupy tebentafuspu oraz

²³ Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest obecnie jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

126 chorych włączonych do grupy kontrolnej). W grupie kontrolnej 103 chorych zostało przypisanych do leczenia pembrolizumabem, 16 do leczenia ipilimumabem oraz 7 do leczenia dakarbazyną. Ograniczeniem badania jest analiza uwzględniająca komparator w sposób zagregowany oraz brak możliwości wyszczególnienia chemioterapii jako schematu bezpośrednio odpowiadającego praktyce klinicznej w Polsce. Niemniej jednak, ze względu na wskazany powyżej brak standardów terapeutycznych i uznanie dostępnych opcji leczenia za homogeniczne pod względem skuteczności, ograniczenie to nie ma istotnego znaczenia. Z tego powodu wyniki, dotyczące koszyka terapii należy uznać za dobre przybliżenie skuteczności jego poszczególnych składowych. Co więcej, wyniki OS w podgrupie w której chorzy w ramieniu kontrolnym byli leczeni dakarbazyną są zgodne z wynikami dla populacji ITT.

Włączone do analizy badanie IMCgp100-202 to otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III.

Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg skali Cochrane, badanie IMCgp100-202 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów jest nieznane, ze względu na otwarty charakter badania. Ryzyko błędu systematycznego w domenie dotyczącej zaślepienia oceny efektów oceniono jako niskie, ale warto zauważyć że zaślepienie była ocena wybranych punktów końcowych - ocena występowania schorzeń skóry i tkanki podskórnej oraz ocena odpowiedzi guza (ocenianych zgodnie z zaślepienymi kryteriami RECIST v.1.1.). PFS również oceniano poprzez zaślepiony, niezależny system centralny. Ponadto pierwszorzędnym punktem końcowym było OS, na którego ocenę zaślepienie wydaje się mieć znikomy wpływ.

Ocenę stosowania tebentafuspu vs kontroli w badaniu IMCgp100-202 przedstawiono w dwóch publikacjach pełnotekstowych, raporcie EMA, ocenach NICE i CADTH oraz danych wewnętrznych Wnioskodawcy. Dane zaprezentowano w dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.²⁴), 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.), 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies. - minimum 3-letnia obserwacja każdego pacjenta) i kwietnia 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 mies.).

Badanie IMCgp100-202 jest w toku - szacowane zakończenie badania planowane na grudzień 2025 r. wg . clinicaltrials.gov Wyniki uzyskane dla nowszej daty odcięcia (drugiej analizy okresowej) cechują się większą dojrzałością danych (w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego dojrzałość danych wynosiła aż 82,4%), co stanowi podstawę do bardziej rzetelnego wnioskowania. Warto podkreślić również fakt, że dane pochodzące z obydwu dat odcięcia są zbliżone, co świadczy o ich wysokiej spójności i wiarygodności. Wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. są już wynikami dojrzałymi dla OS (raportowano 292 z wymaganych 250 zgonów) i zbliżonymi do daty odcięcia z kwietnia 2024 r. Mediany OS dla tych dwóch dat odcięcia są zbliżone do dwóch wcześniejszych dat, a współczynnik HR dalej istotny statystycznie i pozwalają na wyciągnięcie spójnych wniosków z analizy.

Zgodnie z protokołem badania, chorzy leczeni tebentafuspem, ipilimumabem bądź pembrolizumabem mogli kontynuować leczenie po wystąpieniu progresji choroby, o ile nie spełnili szczegółowo opisanych w rozdz. 4.2.1 kryteriów, nakazujących bezwzględne

²⁴ 11,2 mies. w odniesieniu do punktu końcowego PFS2 i 15,2 mies. w przypadku wyników OS dla populacji RAS

przerwanie terapii. Z kolei u chorych przyjmujących dakarbazynę przerywano leczenie po wystąpieniu progresji choroby. Nie ma możliwości przedstawienia wyników z uwzględnieniem subpopulacji, w tym subpopulacji leczonej dakarbazyną (z wyjątkiem OS podanego w różnych podgrupach, w tych leczonych dakarbazyną, w publikacjach głównych z badania). Wspomniani chorzy stanowią jednak niewielki odsetek populacji kontrolnej - 5,6%, z uwagi na to można sądzić, że powyższe ograniczenie (odnoszące się do chorych leczonych dakarbazyną) ma niewielki wpływ na rzetelność niniejszej analizy.

W badaniu IMCgp100-202 z uwagi na możliwe korzyści w zakresie przeżycia, dopuszczano efekt przejścia z grupy kontrolnej do grupy tebentafuspu tzw. efekt *cross-over*. Wyniki nie uwzględniały jednak korekty tego efektu, co może przyczyniać się do niepewności wyników. Najlepszym rozwiązaniem byłoby więc uwzględnienie korekty efektu *cross-over* za pomocą standardowych metod, co w tym przypadku było niemożliwe, ponieważ zgodnie z pierwotnym protokołem badania efekt *cross-over* nie był dozwolony (NICE 2022). Pomimo powyższego ograniczenia, w przypadku analizy OS dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. sprawdzono, że **po powtórzeniu analizy OS z danymi pacjentów, którzy przeszli do grupy otrzymującej tebentafusp (16 pacjentów), ocenianymi na początku leczenia tebentafuspem, wpływ na HR był minimalny i nie zmieniał wniosków z analizy (Hassel 2023).**

Ograniczeniem niniejszej analizy jest także krótki czas do uzyskania progresji choroby. Istnieje jednak coraz więcej dowodów, że u niektórych pacjentów leczonych z zastosowaniem immunoterapii m.in. tebentafuspu może wystąpić początkowa progresja choroby (stwierdzona na podstawie wyniku tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) przed osiągnięciem znaczących korzyści klinicznych (tj. uzyskania choroby stabilnej lub obiektywnej odpowiedzi na leczenie), będących efektem przyjmowanej terapii (Hodi 2016). Takie przypadki zaobserwowano dotychczas w fazie I badania IMCgp100 (Middleton 2015, Middleton 2016). W świetle przytoczonych dowodów, pacjenci randomizowani do grupy tebentafuspu wykazujący początkową progresję (zgodnie z kryteriami RECIST 1v.1) mogą kontynuować przyjmowanie badanego leku do czasu uzyskania dalszej progresji zgodnie z kryteriami RECIST dotyczącymi układu immunologicznego (ang. *immune-related RECIST*, irRECIST); w celu potwierdzenia progresji wymagane jest kolejne badanie obrazowe) pod warunkiem, że w ocenie badacza będą czerpać korzyści kliniczne z dalszej terapii tebentafuspem oraz będą je tolerować.

Chorzy leczeni tebentafuspem w badaniu IMCgp 100-200 mogli kontynuować leczenie po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie RECIST v1.1, chyba że spełnione zostały kryteria leczenia wykraczające poza początkową progresję²⁵ – kontynuowali oni leczenie jeszcze przez ok. 2 miesiące (raport CADTH). Pomimo iż część chorych (kontynuowała leczenie również w grupie kontrolnej - chorych tych było mniej (14,3% vs 43,3% w ramieniu TEB) a mediana czasu trwania leczenia po początkowej progresji choroby znacznie krótsza (raport CADTH), stąd, zgodnie z Rys. 72, PFS i TTD są niemal identyczne w ramieniu IC, co pokazuje,

²⁵ Tj. zgodnie z badaniem klinicznym brak objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na klinicznie istotne PD; brak spadku sprawności wg skali ECOG; brak potencjalnego zagrożenia względem ważnych organów/anatomicznie kluczowych obszarów (np. kompresja rdzenia kręgowego, pogorszenie funkcji wątroby) wymagającego natychmiastowego alternatywnej interwencji lub gdy kontynuacja badanego leczenia uniemożliwiłaby wdrożenie takiej interwencji; niespełnianie żadnego z kryteriów do przerywania badanego leczenia (m.in. nieakceptowalna toksyczność czy ciąża, Nathan 2021). Kryteria wyłączenia z programu lekowego zostały zdefiniowane tak, aby uwzględnić i doprecyzować te zapisy.

że w większości pacjenci faktycznie przerywali leczenie w ramieniu kontrolnym w oparciu o potwierdzoną progresję choroby, w przeciwieństwie do tebentafuspu. Korzyści z leczenia tebentafuspem po pierwszej progresji widać w uzysku na długości przeżycia całkowitego w porównaniu do ramienia kontrolnego.

Rys. 72. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerwania leczenia w populacji ITT dla DCO sierpień 2021 r. (po lewej IC, po prawej tebentafusp).



ang. *treatment* - leczenie, ang. *overall survival probability* - prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, ang. *months* - miesiące, ang. *number at risk* - liczba pacjentów w grupie ryzyka. Źródło: raport złożony do NICE (wersja dostarczona przez Wnioskodawcę - w opublikowanej wersji na stronie NICE [NICE CP wersji z 2021 r.] dane z sierpnia są zaczernione).

Dodatkowo, według prof. Rutkowskiego, PFS nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. Głównym założeniem w przypadku stosowania PFS do oceny efektów leczenia systemowego przeciwnowotworowego jest twierdzenie, że jeżeli terapia opóźnia progresję choroby, to chory żyje dłużej. Powyższe twierdzenie zostało dotychczas potwierdzone jedynie w kilku nowotworach - w zaawansowanym raku jelita grubego, raku żołądka, raku nerki oraz raku jajnika (Saad 2010, Shitara 2012, Buyse 2007, Sherrill 2012, Rutkowski 2016). Ponadto w 3 badaniach klinicznych III fazy - z losowym doбором chorych do zastosowania immunoterapii - zaobserwowano, że pomimo braku poprawy PFS wykazano wydłużenie OS (badanie z sipuleucelem T w zaawansowanym raku gruczołu krokowego i 2 badania z ipilimumabem u chorych na zaawansowane czerniaki) (Kantoff 2010, Hodi 2010, Robert 2011, Rutkowski 2016). Za bezwzględnie najlepszy punkt końcowy oceny leczenia danego nowotworu uważany jest więc parametr OS (Rutkowski 2016).

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM).

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka (Kimmtrak ChPL).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej, dostępne dowody naukowe i opinie ekspertów klinicznych jako alternatywę dla tebentafuspu w Polsce stanowi chemioterapia –

– patrz badanie ankietowe przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet. Należy podkreślić, że niezależnie od wybranego komparatora (leku immunoonkologicznego [nierefundowane w Polsce] lub cytotoksycznego) skuteczność tych leków jest ograniczona, stąd brak leków preferowanych i uzasadnienie wykorzystania komparatora zagregowanego w badaniu klinicznym.

(patrz badanie ankietowe przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (zob. rozdz. 2.1.7 Analizy problemu decyzyjnego), w leczeniu przerzutowego UM – poza tebentafusem – brak jest terapii, które w sposób jednoznaczny i spójny wykazałyby poprawę wyników klinicznych (NCCN 2026, KMO 2024, NICE 2025). Postępowanie ma w dużej mierze charakter eksperymentalny, a rekomendowanym podejściem jest udział pacjentów w badaniach klinicznych (NCCN 2026, NCI 2025, CCA 2024).

Ponieważ leki stosowane w czerniaku skóry słabo działają w czerniaku błony naczyniowej oka i nie ma leku z wyboru (poza tebentafusem zalecanym u pacjentów HLA-A* 02:01-pozytywnych z przerzutowym UM nieleczonym wcześniej systemowo z **najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów**; NCCN 2026, CCA 2024, PTO 2022, KMO 2024), w badaniu klinicznym dla tebentafuspu w analizowanym wskazaniu komparator stanowił koszyk terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną (badanie MCgp100-202; Nathan 2021). Podejście z komparatorem zagregowanym adresuje specyfikę choroby, dla której nie ma terapii preferowanej, i tym samym jest najbliższe praktyce klinicznej.

W celu odnalezienia spełniających kryteria włączenia 06.03.2026 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio

TEB z koszykiem terapii w skład których wchodzi dakarbazyna – badanie IMCgp100-202. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu. Ponadto zidentyfikowano trzy opracowania wtórne (raport CADTH, Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026) i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie EURACAN), spełniające kryteria włączenia do przeglądu i włączone do niniejszego przeglądu.

We włączonym do niniejszej analizy badaniu IMCgp100-202 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia tebentafuspu oraz kontroli (252 chorych włączonych do grupy tebentafuspu oraz 126 chorych włączonych do grupy kontrolnej). W grupie kontrolnej 103 chorych zostało przypisanych do leczenia pembrolizumabem, 16 - do leczenia ipilimumabem oraz 7 do leczenia dakarbazyną. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o poziom dehydrogenazy mleczanowej zgodnie z wewnętrzną oceną laboratorium na etapie badania przesiewowego.

Ocenę stosowanie tebentafuspu vs kontroli w badaniu IMCgp100-202 przedstawiono w dwóch publikacjach pełnotekstowych (Nathan 2021 i Hassel 2023), raporcie EMA, ocenach NICE i CADTH oraz danych wewnętrznych Wnioskodawcy. Dane zaprezentowano w dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.²⁶), 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.), 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies. - minimum 3-letnia obserwacja każdego pacjenta) i kwietnia 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 mies.).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). Dodatkowo OS oceniano również w populacji RAS, tzn. w grupie tebentafuspu złożonej z chorych, u których wystąpiła wysypka w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania terapii (tj. między 1 a 7 dniem i przed przyjęciem drugiej dawki w przypadku kiedy druga dawka była przyjmowana przed 7 dniem terapii), a w przypadku grupy kontrolnej - populacji złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast w populacji SAF (ang. *safety analysis set*), złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę przypisanego leczenia.

W badaniu IMCgp100-202 leczenie mogło być kontynuowane poza początkową progresją (z wyjątkiem chorych stosujących dakarbazynę). Ze względu na to istnieje pewne ograniczenie interpretacyjne dotyczące PFS (opisane szczegółowo w rozdz. 9). Na tej podstawie można sądzić, że główna korzyść kliniczna wynika z obserwowanego wydłużenia życia, a nie z życia bez progresji choroby.

W niniejszym raporcie skuteczność oceniano m.in. na podstawie następujących punktów końcowych (przedstawiono wyniki dla najnowszej dostępnej daty odcięcia dla danego punktu końcowego):

Przeżycia całkowitego:

- Mediana OS w grupie tebentafuspu wynosiła 21,6 [95%CI: 19,0; 24,3] mies., a w grupie kontroli 16,9 [95%CI: 12,9; 19,5] mies. Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o ok. 1/3** (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], $p<0,05$ dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. z

²⁶ 11,2 mies. w odniesieniu do punktu końcowego PFS2 i 15,2 mies. w przypadku wyników OS dla populacji RAS

publikacji Hassel 2023 oraz HR=0,67 [95%CI: 0,53; 0,86], $p<0,05$ dla daty odcięcia z kwietnia 2024 r. wg NICE), pomimo braku wykazania istotności statystycznej dla mniejszego odsetka zgonów w ramieniu TEB (75% vs 82%): OR=0,67 [95%CI: 0,39; 1,14], $p=ns$; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,02], $p=ns$; NNT_{43,3mies.}=na (data odcięcia 3 lipca 2023 r.; dla wcześniejszych dat odcięcia odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu tebentafuspu). Po powtórzeniu analizy OS z danymi pacjentów, którzy przeszli do grupy otrzymującej tebentafusp (16 pacjentów), ocenianymi na początku leczenia tebentafuspe, wpływ na HR był minimalny i nie zmieniał wniosków z analizy (Hassel 2023).

- **Odsetki rocznych (72% vs 60%) i dwuletnich (45% vs 30%) przeżyć w populacji ITT** były istotne statystycznie (odpowiednio OR=1,68 [95%CI: 1,07; 2,63], $p=0,02$; RD=0,12 [95%CI: 0,01; 0,22], $p=0,03$, NNT_{43,3mies.}=9 [95%CI: 5; 76] oraz OR=1,88 [95%CI: 1,20; 2,97], $p=0,006$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,25], $p=0,004$, NNT_{43,3mies.}=7 [95%CI: 5; 22]), podczas gdy **odsetek trzyletnich przeżyć (27% vs 18%)** — na granicy istotności statystycznej (dla OR trochę większe od 0,05 a dla RD trochę mniejsze): OR=1,66 [95%CI: 0,97; 2,81], $p=0,06$; RD=0,09 [95%CI: 0,0004; 0,17], $p=0,049$; NNT_{43,3mies.}=12 [95%CI: 6; 2544].
- **Większa skuteczność tebentafuspu w porównaniu do terapii kontrolnej pod względem parametru OS** obserwowana jest również w przypadku analizy **poszczególnych podgrup**, w tym m.in. w podgrupie, w której chorzy w ramieniu kontrolnym byli leczeni dakarbazyną - ryzyko zgonu było **istotnie statystycznie o 72% niższe w grupie tebentafuspu** w porównaniu do kontroli (HR=0,28 [95%CI: 0,10; 0,73], $p<0,05$; data odcięcia 3 lipca 2023 r.). Zaobserwowano również, że odsetek zgonów był niższy w ramieniu TEB w porównaniu do kontroli (69% vs 100%). Wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 3,05], $p=ns$; RD=-0,31 [95%CI: -0,60; -0,01], $p=0,04$; NNT_{43,3mies.}=4 [95%CI: 2; 91] (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).

Przeżycia wolne od progresji (PFS):

- Mediana PFS w grupie tebentafuspu wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. Oszacowano również, że stosowanie tebentafuspu związane było z **istotnym statystycznie o ok. 1/4 niższym ryzykiem progresji lub zgonu** (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], $p<0,05$) w porównaniu do kontroli (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).
- **Na korzyść tebentafuspu w porównaniu do kontroli raportowano PFS 1-roczone (17% vs 9%) - wynik istotny statystycznie** (OR=2,15 [95%CI: 1,07; 4,33], $p=0,03$, RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], $p=0,02$, NNT_{43,3mies.}=12 [95%CI: 7; 65]), oraz PFS 2-letnie (8% vs 3%) i PFS 3-letnie (4% vs 0%) - wyniki istotne statystycznie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio OR=2,63 [95%CI: 0,88; 7,86], $p=0,08$, RD=0,05 [95%CI: 0,002; 0,09], $p=0,04$, NNT_{43,3mies.}=21 [95%CI: 11; 430] oraz OR=10,95 [95%CI: 0,64; 188,47], $p=0,10$, RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], $p=0,004$, NNT_{43,3mies.}=26 [95%CI: 16; 79]) (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).

Drugiej progresji choroby:

- Zgodnie z wynikami pierwszej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji 11,2 [8,4; 13,9] mies., mediana PFS2 była dłuższa w grupie tebentafuspu w porównaniu do

kontroli: 9,2 [8,3; 11,2] mies. vs 8,3 [6,9; 9,7] mies. Ryzyko drugiej progresji choroby było niższe o 21% w grupie tebentafuspu: HR=0,79 [95%CI: 0,59; 1,06], p=ns.

Odpowiedzi na leczenie (TTR, DOR, BOR, DCR):

- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był dłuższy w grupie kontroli w porównaniu do TEB. W grupie TEB wynosił 2,9 [95%CI: 1,2; 22,2] mies., a w grupie kontroli 4,1 [95%CI: 2,0; 11,8] mies. – ocena dotyczy 28 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w ramieniu TEB i wyniosła 11,1 mies. w ramieniu TEB i 9,7 mies. w ramieniu kontroli – po 18 miesiącach od pierwszej odpowiedzi żaden z pacjentów w grupie kontrolnej nie miał utrzymującej się odpowiedzi, podczas gdy u jednej trzeciej pacjentów (9 pacjentów) w grupie TEB odpowiedź utrzymywała się (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).
- **Odsetek osób u których BOR stanowił ORR był istotnie statystycznie większy w grupie TEB w porównaniu do kontroli (11% vs 5%):** OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,21], p=0,048; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,12], p=0,02; NNT_{43,3 mies.}=16 [95%CI: 9; 103]. **Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (35% vs 22%):** RD: 1,85 [95%CI: 1,13; 3,02], p=0,02; RD=0,12 [95%CI: 0,03; 0,22], p=0,01; NNT_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 5; 34], a **istotnie statystycznie mniej progresję choroby (jako BOR) (52% vs 65%):** OR=0,59 [95%CI: 0,38; 0,92], p=0,02; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,01; NNT_{43,3 mies.}=8 [95%CI: 5; 43] (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).
- **U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła DCR ≥12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥12 tyg.; 46% vs 27%):** OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], p=0,0005; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], p=0,0002; NNT_{43,3 mies.}=6 [95%CI: 4; 12] (data odcięcia 3 lipca 2023 r.).

Wyników zgłaszanych przez pacjenta (PROs), dotyczących jakości życia i objawów choroby (data odcięcia 13 października 2020 r.):

- W trakcie całego badania średnia zmiana EQ-5D-5L w stosunku do wartości wyjściowej była **podobna** w obu grupach leczenia we wszystkich domenach (raport EMA). Zmiana w wartości wyniku EQ-5D-5L VAS również była **zbliżona** w obydwu grupach: średnia zmiana (SD) od wartości początkowej wynosiła -10,1 (22,53) oraz -11,7 (21,4) (raport EMA, raport CADTH) odpowiednio w grupie tebentafuspu oraz kontroli: MD=1,60 [95%CI: -6,12; 9,32], p=ns.
- W przebiegu badania wyniki EORTC-QLQ-C30 były **stabilne i porównywalne** w zakresie większości domen.
- Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TEB vs kontrola pod względem czasu do pogorszenia się jakości życia w zakresie różnych domen EORTC-QLQ-C30. W zakresie **domeny dotyczącej ogólnego stanu zdrowia** (ang. global health status, GHS), gdzie średnie zmiany (SD) od wartości początkowej wynosiły odpowiednio -10,42 w grupie TEB i -10,54 w grupie kontrolnej (raport CADTH): MD (wg metody najmniejszych kwadratów, ang. the least squares, LS)=0,334, p=ns (wartości porównywalne). Wyjątek stanowiły **domeny dotyczące zmęczenia, bezsenności i zaparc**. W przypadku zmęczenia odnotowano klinicznie

i statystycznie istotną różnicę zmiany w stosunku do wartości początkowej w grupie tebentafuspu w porównaniu do kontroli: 10,9 vs 20,1; MD (LS) = -9,259, $p=0,04$. Analogiczny wniosek odnosi się do domeny, dotyczącej bezsenności na etapie C5D1 - TEB vs kontrola: -9,3 vs 2,8; $p=0,02$. Istotnie statystycznie korzystniejszy wynik w grupie kontroli vs TEB otrzymano w domenie dotyczącej zaparc: 3,2 vs -3,5; $p=0,03$ (raport EMA, raport CADTH).

Czerniak jest nowotworem zazwyczaj opornym na chemioterapię (Khoja 2019) i w przeciwieństwie do czerniaka skóry cechuje się jednym z najniższych obciążeń nowotworu mutacjami, co może przyczyniać się do jego niskiej wrażliwości na inhibitory punktów kontrolnych (Yarchoan 2017). Uwzględniając powyższy fakt roczne przeżycia, wynoszące 73,2% u chorych przyjmujących tebentafusp są znacząco lepszym wynikiem w porównaniu do aktualnie stosowanych leków, wchodzących w skład terapii kontrolnej w badaniu IMCgp100-202 (58,5%) lub w porównaniu do połączenia ipilimumabu i niwolumabu (51,9% do 56,0%; Piulats 2021, Pelster 2021). Ponadto w badaniu IMCgp100-202 przedstawione wyniki dla populacji ITT są tożsame z wynikami dla poszczególnych subpopulacji, w tym między innymi populacji chorych leczonych w ramieniu kontrolnym dakarbazyną - stosowanie tebentafuspu w porównaniu do kontroli zawsze wiązało się z większymi korzyściami pod względem parametru OS.

Zgodnie z opracowaniem wtórnym Petzold 2023, dotyczącym leczenia systemowego w mUM (nieograniczonego do pierwszej linii leczenia) uwzględniono 55 niezależnych badań, w których 2682 pacjentów poddano ocenie pod kątem przeżycia całkowitego (OS), a 2258 pod kątem przeżycia bez progresji choroby (PFS). Tebentafusp wykazał najwyższą medianę przeżycia całkowitego (mOS) wynoszącą 22,4 miesiąca [95%CI: 19,9; 29,6] w porównaniu do połączonej immunoterapii (mOS: 15,7 miesiąca [95%CI: 14,4; 17,9]), przeciwciała anty-PD-(L)1 (mOS: 10,9 miesiąca [95%CI: 9,8; 13,4]), chemioterapii (mOS: 9,95 miesiąca [95%CI: 8,9; 11,2]), terapii celowanych (mOS: 8,86 miesiąca [95%CI: 7,5; 10,8]) oraz przeciwciała anty-CTLA-4 (mOS: 7,8 miesiąca [95%CI: 6,8; 9,3]). Mediana przeżycia bez progresji choroby (mPFS) była podobna we wszystkich grupach leczenia i wahała się od 2,7 do 3,4 miesiąca. Tebentafusp osiągnął najlepsze wyniki w porównaniu do połączonej immunoterapii i innych terapii systemowych (Petzold 2023).

W badaniu IMCgp100-202 zaobserwowano, że przeżycie wolne od progresji i odpowiedź guza (definiowana zgodnie z kryteriami RECIST) były niskie w grupie tebentafuspu w porównaniu z przeżyciem całkowitym. Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjenci otrzymujący tebentafusp, u których wystąpiła progresja choroby jako najlepsza odpowiedź całkowita, przeżywali dłużej w porównaniu do pacjentów przyjmujących wybraną przez badacza terapię kontrolną, u których wystąpiła progresja choroby jako BOR. Wskazuje to na klinicznie istotny wpływ na efekty u pacjentów, nawet w przypadku braku radiograficznie istotnego zmniejszenia rozmiaru guza. Pomimo niedojrzałości danych w odniesieniu do stosowania kolejnych terapii, odsetek pacjentów otrzymujących jakiekolwiek następcze leczenie, łącznie z immunoterapią, był generalnie zbliżony w obydwu grupach. Zaobserwowano również, że korzyści pod względem parametru OS, obserwowane u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których wystąpiła początkowa progresja wg oceny radiologicznej, są zaniżane przez ocenę RECIST (Sullivan 2022).

Parametry laboratoryjne i życiowe odnotowane w obydwu grupach były generalnie zgodne z aktualnie znanymi profilami bezpieczeństwa zastosowanych leków. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202 wskazują na porównywalną bądź większą częstość

występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia tebentafuspem. Warto jednak podkreślić, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie tebentafuspu (57%) pojawiała się w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii, podczas etapu zwiększania dawki. Częstość występowania wspomnianych zdarzeń oraz ich nasilenie zmniejszało się wraz z przyjmowaniem kolejnych dawek.

Generalnie profil bezpieczeństwa tebentafuspu można podzielić na dwie główne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia związane z działaniem cytokin i zdarzenia związane ze skórą. Zdarzenia niepożądane związane z działaniem cytokin wywołane aktywacją komórek T raportowano u większości pacjentów, jednak większość zdarzeń była łagodnego lub umiarkowanego stopnia ciężkości a ich leczenie miało charakter objawowy przy użyciu standardowych interwencji. Jak już wcześniej wspomniano, zdarzenia te miały miejsce w ciągu paru godzin po podaniu kilku pierwszych dawek, dlatego wymagane było monitorowanie wszystkich pacjentów przez całą noc po 3 pierwszych infuzjach. Po okresie zwiększania dawki obserwowano zmniejszenie występowania i ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych z działaniem cytokin, a przedłużenie nocnego monitorowania w stosunku do okresu wymaganego protokołem badania było rzadko spotykane.

Występowanie skórnych zdarzeń niepożądanych, wywołanych prawdopodobnie rozpoznawaniem przez tebentafusp melanocytów wykazujących ekspresję gp100, było zasadniczo ograniczone do kilku godzin po podaniu pierwszych dawek leku. Wystąpienie wysypki w pierwszym tygodniu leczenia wydawało się być związane z dłuższym przeżyciem, co sugeruje, że stan zapalny skóry może być surogatem aktywności przeciwnowotworowej. Niemniej, wykorzystywanie wysypki w procesie decyzyjnym dotyczącym leczenia nie jest właściwe ze względu na fakt, że nie stanowi ono niezależnego predyktora przeżycia całkowitego. Prawdopodobnie większość pacjentów doświadczy wysypki w pewnym momencie leczenia tebentafuspem, ale korzyści mogą wystąpić również u niektórych pacjentów bez wysypki.

Ogólnie w grupie tebentafuspu zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania występowały z **porównywalną** niską częstością w porównaniu do kontroli (2% vs 5%): OR=0,36 [95%CI: 0,11; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{43,3mies.}=na oraz podczas badania **nie raportowano zgonów związanych z leczeniem tebentafuspem**. Uwzględniając również fakt, że jakość życia chorych nie uległa pogorszeniu w trakcie trwania badania można wnioskować, że pojawiające się zdarzenia niepożądane nie miały znaczącego wpływu na komfort życia chorych.

U niektórych pacjentów rozwinęły się przeciwciała skierowane przeciw tebentafuspowi - miały one minimalny wpływ na stężenie tebentafuspu oraz nie zaobserwowano również ich widocznego wpływu zarówno na całkowite przeżycie, jak i reakcje nadwrażliwości. Nie ustalono czy przeciwciała neutralizują działanie tebentafuspu.

Włączone do niniejszej analizy opracowanie wtórne - raport CADTH - to raport HTA Kanadyjskiej Agencji Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia, którego celem było przeprowadzenie systematycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TEB w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono jedno badanie randomizowane - badanie IMCgp100-202, analogicznie jak w niniejszej analizie. Ponadto opisano w nim porównanie pośrednie z ipilimumabem + niwolumabem na podstawie meta-analizy sponsora wniosku złożonego do CADTH, co nie stanowi przedmiotu niniejszej

analizie i w związku z tym nie zostało tutaj opisane. Ponadto odnaleziono dwa przeglądy systematyczne Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026, które dotyczyły dużo szerszego problemu decyzyjnego niż analizowany w niniejszej analizie, opisujące jednakże oddzielnie wyniki badania IMCgp100-202.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych opartych na powyższym badaniu RCT i badania dotyczącego oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki niniejszej analizy.

W oparciu o wyniki badania IMCgp100-202 zarówno NICE, jak i CADTH wydały pozytywne decyzje refundacyjne (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Z kolei włączono do analizy badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - badanie EURACAN - stanowi retrospektywne badanie wieloośrodkowe, w którym pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka rozpoczęli leczenie tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (ang. *Early Access*) między majem 2021 r. a majem 2023 r. w 4 ośrodkach EURACAN (po 1 we Francji, w Holandii, w Polsce i w Belgii). W ramach włączonej do analizy publikacji van der Kooij 2025 dotyczącej badania EURACAN wydzielono wyniki dla tebentafuspu w pierwszej linii leczenia mUM. Brak jest wyników liczbowych dla pierwszej linii leczenia - wyniki przedstawiono na wykresach w postaci krzywych Kaplana-Meiera (patrz rozdz. 7.4). Nie stwierdzono istotnych różnic w PFS i OS w porównaniu tych dwóch grup (w kohorcie 48 pacjentów, którzy otrzymali tebentafusp jako leczenie drugiej linii, mediana OS wyniosła 18,0 miesięcy [95% CI 11,4; 24,6]; mediana OS w całej populacji wyniosła 20 miesięcy [95% CI 15,3; 24,6]; mediana PFS w całej populacji wyniosła 4 miesiące [95%CI: 2,7; 5,3]). Wyniki te są spójne z wynikami badania IMCgp100-202 i potwierdzają skuteczność tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ponadto na skuteczność tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują inne badania RWE, niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy z powodu nieograniczenia do pierwszej linii, jak np. badanie przeprowadzone w Polsce (Rutkowski 2024) czy w Niemczech i Szwajcarii (Tomsitz 2023).

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka. Stu trzydziestu dwóch pacjentów leczono wyłącznie chemioterapią²⁷, kilku pacjentów otrzymało immunoterapię lub terapię celowaną, a **około 50 otrzymało tebentafusp** w badaniach klinicznych i programach rozszerzonego dostępu w różnych liniach leczenia, z chemioterapią lub bez w innych liniach leczenia (**42 pacjentów było leczonych tebentafuspem w ramach programu rozszerzonego dostępu**). Sześćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało 1 linię chemioterapii

²⁷ W pierwszej linii najczęściej stosowanym schematem leczenia był schemat CVD (cisplatyna, winblastyna i **dakarbazyne**; 63 pacjentów) i BOLD (**dakarbazyne**, winkrystyna, bleomycyna i lomustyna; 47 pacjentów); inne schematy obejmowały paklitaksel, fotemustynę, lomustynę, związki platyny, **dakarbazyne**, winblastynę, winkrystynę, cyklofosfamid w monoterapii lub w różnych kombinacjach. W drugiej linii najczęściej stosowanymi schematami leczenia były paklitaksel w monoterapii (29 pacjentów) lub w skojarzeniu ze związkami platyny (5 pacjentów), CVD (13 pacjentów) i BOLD (8 pacjentów). W trzeciej linii najczęściej stosowanymi schematami leczenia były BOLD (10 pacjentów) i paklitaksel w monoterapii (9 pacjentów) lub w skojarzeniu ze związkami platyny (6 pacjentów).

systemowej, 33 pacjentów 2 linie, 20 pacjentów 3 linie, 11 pacjentów 4 linie i 1 pacjent 6 linii. Średnia liczba schematów chemioterapii wynosiła 2 (Rutkowski 2024).

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w Polsce **mediana OS u pacjentów leczonych samą chemioterapią wyniosła 9,0 (7,2-11,4) miesięcy** [N = 98, analiza OS przeprowadzona dla pacjentów leczonych dakarbazyną (DTIC) lub schematami zawierającymi dakarbazynę w pierwszej linii i samą chemioterapię]. Czterdziestu dwóch pacjentów było leczonych **tebentafusem** w ramach programu rozszerzonego dostępu, z **medianą PFS wynoszącą 5,6 miesiąca (4,1-6,2) i medianą OS wynoszącą 13,4 miesiąca (10,5-nie osiągnięto)**. Około 50% pacjentów kontynuowało leczenie po progresji choroby.

Należy zauważyć, że chorzy analizowani w badaniu są to chorzy z mocno zaawansowaną chorobą, stąd wyniki różnią się od wyników badania RCT (patrz rozdz. 5). Wiele pacjentów było leczonych tebentafusem w drugiej i kolejnych liniach leczenia, co mogło mieć wpływ na wyniki OS.

Badanie Tomsitz 2023 to retrospektywne, wieloośrodkowe badanie w celu analizy wyników i bezpieczeństwa terapii tebentafusem przeprowadzone u 78 pacjentów z mUM, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tebentafuspu (niekoniecznie w pierwszej linii leczenia) w dowolnym z siedmiu uczestniczących ośrodków leczenia raka skóry w dwóch krajach (Kolonia, Drezno, Erlangen, Essen, Monachium i Würzburg w Niemczech oraz Zurych w Szwajcarii).

Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata (zakres 27-91 lat), a stosunek płci wynosił 1:1. Przerzuty odległe były ograniczone wyłącznie do wątroby u 43,6% pacjentów, zarówno do wątroby, jak i poza wątrobą u 53,8%, a tylko poza wątrobą u 2,6% pacjentów. W przeciwieństwie do opublikowanego badania fazy 3 (IMCgp100-202), w kohorcie badania Tomsitz 2023 odnotowano wyższy odsetek pacjentów z podwyższonym LDH (65,4% vs. 35,7%) i obejmowała ona pacjentów, u których wcześniej stosowano systemowe i miejscowe terapie ablacyjne. Przed tebentafusem 35,9% pacjentów było wcześniej leczonych terapiami ukierunkowanymi na wątrobę, a 51,3% otrzymywało wcześniej systemową terapię przeciwnowotworową, w tym skojarzone leczenie ipilimumabem i niwolumabem, monoterapię anty-PD1 lub chemioterapię.

Pacjenci leczeni tebentafusem w badaniu Tomsitz 2023 mieli medianę PFS wynoszącą 3 (95% CI 2,7 do 3,3) mies. i medianę OS wynoszącą 22 (95% CI 10,6 do 33,4) mies. Dane z tej rzeczywistej kohorty wykazały medianę PFS/OS zbliżoną do opublikowanych danych z badań klinicznych fazy III (patrz rozdz. 5).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zespół uwalniania cytokin u 71,2% pacjentów, który leczono lekami przeciwgorączkowymi (66,1%), płynami dożylnymi (28,6%) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub tocilizumabem (5,4%), oraz toksyczność skórna u 53,8% pacjentów, którą leczono kortykosteroidami miejscowymi (38,1%) lub lekami przeciwhistaminowymi (45,2%).

W ramach doniesień konferencyjnych pojawiły się również wynik najnowszych badań RWE nad tebentafusem u chorych z mUM we Francji: PRIMUM.0 (Rodrigues 2025) i Sanchez 2025.

Badanie PRIMUM.0 stanowiło retrospektywne, nieinterwencyjne, krajowe badanie kohortowe oparte na dokumentacji medycznej zebranej z ośrodków eksperckich w całej Francji. Do badania kwalifikowano osoby dorosłe z dodatnim HLA-A*02:01 z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (mUM) leczone tebentafusem w monoterapii zgodnie z wytycznymi

EMA (dawkowanie jak w ChPL). Dane demograficzne i charakterystykę pacjentów podsumowano za pomocą statystyki opisowej, wyrażonej jako mediana (1. kwartyl; 3. kwartyl). Całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) oszacowano metodą Kaplana-Meiera z 95% przedziałami ufności [95% CI]. Najlepszą ogólną odpowiedź (BOR) oceniano zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. W doniesieniu konferencyjnym Rodrigues 2025 przedstawiono dane z drugiej analizy okresowej, obejmującej 152 pacjentów z 7 uczestniczących ośrodków. W momencie odcięcia danych dla tej analizy okresowej, w kwietniu 2025 r., mediana czasu obserwacji wynosiła 12,0 (7,9-20,9) miesięcy a w przypadku 1 linii leczenia 11,6 (7,9-21,1) mies. Tebentafusp podawano jako leczenie pierwszego rzutu (1L) u 112 pacjentów (74%), a jako leczenie drugiego lub kolejnego rzutu (2L+) u 39 (26%) pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia tebentafusem wynosiła 9,7 (4,6; 15) miesięcy. W momencie odcięcia danych 42 chorych kontynuowało leczenie – przyczyny przerwania leczenia u 110 chorych to: progresja choroby u 89 chorych, zdarzenia niepożądane u 5 chorych, decyzja pacjenta lub lekarza u 7 chorych i rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej u 1 chorego. W momencie rozpoczęcia leczenia tebentafusem u większości pacjentów wynik ECOG PS wynosił 0, a u 61% aktywność LDH mieściła się w normie. Mediana wieku chorych wyniosła ok. 60 lat i ok. połowy chorych stanowiły kobiety.

Wyniki OS i PFS podano w rozbiciu na 1 linię leczenia, linie 2+ oraz łącznie w całej populacji. U chorych wcześniej nieleczonych mediana OS wyniosła 29,0 mies. (95%CI 21,0; nr), a odsetki OS – 1-roczy 85% (76-91%), 2-letni 61% (47-73%), 3-letni 40% (24-56%). W tej rzeczywistej kohorcie przeżycie całkowite było wyższe niż odnotowane w badaniu fazy 3 dla tebentafuspu (patrz rozdz. 5.1). Wyniki PFS były zbliżone do raportowanych w badaniu RCT włączonym do niniejszej analizy (patrz rozdz. 5.2) – mediana PFS wyniosła 3,0 (95%CI: 2,6; 4,9) mies., a odsetki PFS – 1-roczy 28% (20-37%), 2-letni 14% (7-24%), 3-letni 12% (5-21%). Różnica w OS może wskazywać na różnice w monitorowaniu i wczesnym wykrywaniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka we Francji w porównaniu z badaniem międzynarodowym. Praktyka we Francji sugeruje również, że tebentafusp można kontynuować dłużej w przypadku wtórnej progresji guza (tj. kilka miesięcy po początkowej odpowiedzi lub stabilizacji). Niniejsza analiza jest ograniczona retrospektywnym, jednokrajowym projektem oraz faktem, że jest to analiza pośrednia, która nie obejmuje jeszcze pełnego zbioru danych pacjentów. Ocenę odpowiedzi guza wg kryteriów RECIST oceniono u 143 chorych (brak jest wydzielonych wyników dla 1-ej linii leczenia). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) raportowano u 10 (7%) chorych (u 2 [1%] CR a u 8 [6%] PR), chorobę stabilną u 83 (58%) chorych a PD u 50 (35%) chorych. ORR jest zatem zbliżone do raportowanego w badaniu RCT, odsetek SD wyższy a PD niższy niż w badaniu RCT (patrz rozdz. 5.5). Profil bezpieczeństwa pozostał zgodny z wcześniej zgłoszonymi danymi dotyczącymi tebentafuspu, nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń bezpieczeństwa. W związku z powyższym ta retrospektywna analiza przeprowadzona w warunkach rzeczywistych potwierdza korzyści w zakresie przeżycia i profil bezpieczeństwa tebentafuspu zaobserwowane w kluczowym badaniu fazy 3, potwierdzając jego zastosowanie jako standardowej pierwszej linii leczenia u pacjentów z dodatnim HLA-A*02:01 z mUM.

Celem badania Sanchez 2025 była ocena wyników klinicznych u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (MUM) z dodatnim HLA-A*02:01, leczonych tebentafusem w Instytucie Curie w Paryżu. Było to retrospektywne badanie jednoośrodkowe przeprowadzone w Instytucie Curie (Paryż). Objęło ono pacjentów z MUM z

dodatnim HLA-A*02:01, leczonych tebentafusem w latach 2018-2024 w ramach programu Early Access Program (n=150) lub badania IMCgp100-202 (n=18). Wyniki obejmowały obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, RECIST 1.1), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Przeżycie oszacowano metodą Kaplana-Meiera i porównano za pomocą testu log-rank. Zdarzenia niepożądane (AE) sklasyfikowano zgodnie z CTCAE w wersji 5.0. Mediana wieku chorych wyniosła ok. 60 lat i ok. połowy chorych stanowiły kobiety. 75% chorych miało ECOG 0, a 22% 1. Aktywność LDH u ok. 43% chorych była powyżej górnej granicy normy (u 14% brak danych). Lokalizacja przerzutów: tylko wątrobowe u 130 (77,3%) pacjentów, wątrobowe i pozawątrobowe u 34 (20,2%) a tylko pozawątrobowe u 4 (2,4%) Tebentafusp podawano jako leczenie pierwszego rzutu u 138 pacjentów (82%), a jako leczenie drugiego lub kolejnego rzutu u 30 (18%) pacjentów. Mediana PFS wyniosła 3,0 (95%CI: 2,0; 7,0) mies., a mediana OS 28,0 (95%CI: 22,0; 34,0) mies., czyli podobnie jak w badaniu PRIMUM.0. Profil bezpieczeństwa tebentafuspu był zgodny z wcześniejszymi raportami, z przewagą łagodnej wysypki skórnej stopnia 1.-2. (88%) i poważnymi zdarzeniami ograniczonymi do rzadkiej wysypki stopnia 3.-4. (19%) lub zespołu przewlekłego zmęczenia (CRS) wymagającego przyjęcia na OIOM (4%, n=7).

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania tebentafuspu w monoterapii oraz terapii kontrolnej w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka wskazują na ogólnie większą skuteczność tebentafuspu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane występowały głównie na początkowym etapie zwiększania dawki tebentafuspu). Występowanie wysypki, pod postacią której rozumiane jest występowanie szeregu ściśle zdefiniowanych poszczególnych objawów²⁸, zaliczane do zdarzeń niepożądanych może ponadto stanowić surogat aktywności przeciwnowotworowej tebentafuspu. Przewiduje się, że pacjenci, u których wystąpiły objawy nazywane „wysypką”, częściej doświadczają korzystnych efektów terapii. Stanowi to dodatkowe uzasadnienie licznych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania wnioskowanej terapii.

²⁸ Jako termin „wysypka” rozumiane jest występowanie następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia: pęcherzy, zapalenia skóry, dermatozy trądzikopodobnej, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego oddzielanie się naskórka, kontaktowego zapalenia skóry, złuszczonego zapalenia skóry, dermatozy, wysypki polekowej, egzemy, egzemy powiek, rumienia wielopostaciowego, zdercia naskórka, złuszczonej się wysypki, śródmiąższowego ziarniakowego zapalenia skóry, zliszajowacenia, rogowacenia liszajowatego, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, grudek, świerzbiączki, łuszczycy, wysypki, wysypki rumieniowej, uogólnionej wysypki, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki grudkowej, swędzącej wysypki, wysypki pęcherzykowej, łojotoku, łojotokowego zapalenia skóry, otarcia skóry, erozji skóry, złuszczenia skóry, podrażnienia skóry, zmian plackowatych, wyprysku słonecznego, wykwitów skórnych na podłożu toksycznym, pokrzywki.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka z uprzednio zdefiniowanymi komparatorami.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 06.03.2026 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tebentafuspu odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii”) – badanie IMCgp100-202. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Badanie IMCgp100-202 to otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III, porównujące bezpośrednio stosowanie tebentafuspu i terapii wybranej przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii) w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, nieleczonych dotychczas w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej.

Ponadto zidentyfikowano trzy opracowania wtórne (raport CADTH, Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026) i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie EURACAN), spełniające kryteria włączenia do przeglądu i włączone do niniejszego przeglądu.

Raport CADTH to raport HTA Kanadyjskiej Agencji Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia, którego celem było przeprowadzenie systematycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TEB w leczeniu dorosłych pacjentów z dodatnim HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono jedno badanie randomizowane - badanie IMCgp100-202, analogicznie jak w niniejszej analizie. Ponadto opisano w nim porównanie pośrednie z ipilimumabem + niwolumabem na podstawie meta-analizy sponsora wniosku złożonego do CADTH, co nie stanowi przedmiotu niniejszej analizie i w związku z tym nie zostało tutaj opisane. Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026 to przeglądy systematyczne, które dotyczyły dużo szerszego problemu decyzyjnego niż analizowany w niniejszej analizie, opisujące jednakże oddzielnie wyniki badania IMCgp100-202.

Badanie EURACAN dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie EURACAN) stanowi retrospektywne badanie wieloośrodkowe, w którym pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka rozpoczęli leczenie tebentafuspelem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (ang. *Early Access*) między majem 2021 r. a majem 2023 r. w 4 ośrodkach EURACAN (po 1 we Francji, w Holandii, w Polsce i w Belgii). W ramach włączonej do analizy publikacji van der Kooij 2025 dotyczącej badania EURACAN wydzielono wyniki dla tebentafuspu w pierwszej linii leczenia mUM.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w oparciu o badanie IMCgp100-202 przedstawiono odpowiednio w Tab. 49 i Tab 50. Wyniki włączonych do analizy opracowań wtórnych obejmują wyniki badania IMCgp100-202 z datą odcięcia 13 października 2020 r. i 12 sierpnia 2021 r. oraz 3 lipca 2023 r., pokrywają się zatem z wynikami badania RCT włączonego

do badania, ponadto zostały zebrane tabelarycznie już w podrozdziałach rozdz. 4.1.3, stąd nie powtarzano ich w tym rozdziale. Wyniki badania RWE zebrano w Tab. 51.

Tab. 49. Wyniki analizy skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie całkowite (OS)	Zgodnie z wynikami dla <u>daty odcięcia 13 października 2020 r.</u> (mediana czasu obserwacji 14,1 [12,7; 15,6] mies.) dane dotyczące OS były jeszcze niedojrzałe - dojrzałość dowodów wynosiła 60% (raportowano 150 zgonów z 250 wymaganych do analizy końcowej). Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z istotnym statystycznie niższym o 49% ryzykiem zgonu (HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71], p<0,001). Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,7 [95%CI: 18,6; 28,6] mies., a w grupie kontroli 16,0 [95%CI: 9,7; 18,4] mies. Odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu TEB w porównaniu z grupą kontrolną (35% vs 50%): OR=0,53 [95%CI: 0,34; 0,81], p=0,004; RD=-0,15 [95%CI: -0,26; -0,05], p=0,004; NNT_{14,1mies.}=7 [95%CI: 4; 21]. Odsetek rocznych przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (73% vs 59%): OR=1,90 [95%CI: 1,21; 2,98], p=0,005; RD=0,14 [95%CI: 0,04; 0,24], p=0,006; NNT_{14,1mies.}=7 [95%CI: 5; 25]. Odsetek dwuletnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (45%vs 20%): OR=3,13 [95%CI: 1,90; 5,14], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,15; 0,34], p<0,00001; NNT_{14,1mies.}=5 [95%CI: 3; 7]. Dla mediany czasu obserwacji 15,2 [95%CI: 13,3; 17,] mies. raportowano wyniki dla subpopulacji RAS, zgodnie z którymi mediana OS w grupie tebentafuspu wynosiła 27,4 mies. [95%CI: 20,2; nr], a w grupie kontroli 16,0 mies. [95%CI: 9,7; 18,4]. Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji RAS związane było z istotnym statystycznie niższym o 62% ryzykiem zgonu (0,38 [95%CI: 0,25; 0,56], p<0,0001). Ponadto według wyników dla populacji RAS, istotnie statystycznie więcej zgonów odnotowano w grupie kontroli niż w grupie TEB: OR=0,41 [95%CI: 0,25; 0,67], p=0,0004; RD=-0,21 [95%CI: -0,33; -0,10], p=0,0003; NNT_{15,2mies.}=5 [95%CI: 4; 11]. Dostępne są również wyniki dla OS w populacji ITT dla <u>daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.</u> (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.). Dojrzałość danych wynosiła 82,4% (raportowano 206 zdarzeń z 250 niezbędnych do końcowej analizy). Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z istotnie statystycznie niższym o 42% ryzykiem zgonu (HR=0,58 [95%CI: 0,44; 0,77], p<0,05). Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,7 [95%CI: 19,1; 26,0] mies., a w grupie kontroli 16,7 [95%CI: 11,8; 19,3] mies. Odsetek zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu TEB w porównaniu z grupą kontrolną (60% vs 63%): OR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,94], p=0,02; RD=-0,12 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,02; NNT_{22,4mies.}=9 [95%CI: 5; 55]. Odsetek rocznych przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (73% vs 59%): OR=1,90 [95%CI: 1,21; 2,98], p=0,005; RD=0,14 [95%CI: 0,04; 0,24], p=0,006; NNT_{14,1mies.}=7 [95%CI: 5; 25]. Odsetek dwuletnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu TEB w porównaniu z kontrolą (46%vs 24%): OR=2,73 [95%CI: 1,69; 4,41], p<0,0001; RD=0,22 [95%CI: 0,13; 0,32], p<0,00001; NNT_{22,4mies.}=5 [95%CI: 4; 8]. Ponadto dostępne są opublikowane wyniki dla <u>daty odcięcia 3 lipca 2023 r.</u> (mediana obserwacji 43,3 mies.), tj. minimum 3 latach obserwacji każdego

Punkt końcowy	Wyniki
	pacjenta. Liczba zgonów (tj. 292 łącznie w obu grupach) wskazuje już na dojrzałość danych (do analizy końcowej wymagane było 250 zgonów). Stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z istotnie statystycznie niższym o 32% ryzykiem zgonu (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], p<0,05). Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,6 [95%CI: 19,0; 24,3] mies., a w grupie kontroli 16,9 [95%CI: 12,9; 19,5] mies. (pomimo braku wykazania istotności statystycznej dla mniejszego odsetka zgonów w ramieniu TEB (75% vs 82%): OR=0,67 [95%CI: 0,39; 1,14], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,02], p=ns; NNT_{43,3mies.}=na). Po powtórzeniu analizy OS z danymi pacjentów, którzy przeszli do grupy otrzymującej tebentafusp (16 pacjentów), ocenianymi na początku leczenia tebentafuspem, wpływ na HR był minimalny (HR=0,70 [95%CI: 0,54; 0,90]). Wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie tebentafuspem, mediana OS od rozpoczęcia leczenia tebentafuspem wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI, 4,4 do 16,6), z medianą okresu obserwacji 24,4 miesiąca. Mediana czasu między zakończeniem leczenia kontrolnego a rozpoczęciem leczenia przejściowego wyniosła ponad 1 rok; mediana czasu trwania leczenia po przejściu wyniosła 4,3 miesiąca. Odsetki rocznych (72% vs 60%) i dwuletnich (45% vs 30%) przeżyć w populacji ITT były istotne statystycznie, tak jak wcześniej (odpowiednio OR=1,68 [95%CI: 1,07; 2,63], p=0,02; RD=0,12 95%CI: [0,01; 0,22], p=0,03, NNT_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 5; 76] oraz OR=1,88 [95%CI: 1,20; 2,97], p=0,006; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,25], p=0,004, NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 5; 22]), podczas gdy odsetek trzyletnich przeżyć (27% vs 18%) – na granicy istotności statystycznej (dla OR p trochę większe od 0,05 a dla RD trochę mniejsze): OR=1,66 [95%CI: 0,97; 2,81], p=0,06; RD= 0,09 [95%CI: 0,0004; 0,17], p=0,049; NNT_{43,3 mies.}=12 [95%CI: 6; 2544]. W przypadku <u>daty odcięcia z kwietnia 2024 r.</u> (mediana obserwacji 50,6 mies.) stosowanie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontrolnej związane było z istotnie statystycznie niższym o 34% ryzykiem zgonu (HR=0,67 [95%CI: 0,53; 0,86], p<0,05). Mediana OS w grupie TEB wynosiła 21,6 [95%CI: 19,0; 24,3] mies., a w grupie kontroli 16,9 [95%CI: 12,9; 19,5] mies. (NICE CP). Większa skuteczność tebentafuspu pod względem parametru OS obserwowana jest również w przypadku analizy poszczególnych podgrup. W większości przypadków różnica pomiędzy analizowanymi grupami jest istotna statystycznie. W przypadku podgrupy chorych, przypisanych w ramieniu kontrolnym do leczenia dakarbazyną, zgodnie z datą odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.), odnotowano że w ramieniu tebentafuspu ryzyko zgonu było istotnie statystycznie o 71% niższe w grupie TEB w porównaniu do kontroli (HR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,86], p<0,05). Zaobserwowano również, że odsetek zgonów był niższy w ramieniu TEB w porównaniu do kontroli (46% vs 100%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=0,06 [95%CI: 0,003; 1,22], p=ns; RD=-0,54 [95%CI: -0,85; -0,23], p=0,0007; NNT_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 2; 5]. W przypadku <u>daty odcięcia 3 lipca 2023 r.</u> (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.), odnotowano, że w ramieniu tebentafuspu ryzyko zgonu było istotnie statystycznie o 72% niższe w grupie TEB w porównaniu do kontroli (HR=0,28 [95%CI: 0,10; 0,73], p<0,05). Odsetek zgonów był niższy w ramieniu TEB w porównaniu do kontroli (69% vs 100%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 3,05], p=ns; RD=-0,31 [95%CI: -0,60; -0,01], p=0,04; NNT_{43,3mies.}= 4 [95%CI: 2; 91]. W przypadku <u>daty odcięcia 13 października 2020 r.</u> stosowanie tebentafuspu było związane z niższym o 57% ryzykiem zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej, u chorych, u których wystąpiła progresja choroby przed 100. dniem terapii jako BOR

Punkt końcowy	Wyniki
	(HR=0,43 [95%CI: 0,27; 0,68]). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 15,3 [95%CI: 12,0; nr] mies. w grupie TEB i 6,5 [95%CI: 4,9; 13,4] mies. w grupie kontroli. W przypadku <u>daty odcięcia 3 lipca 2023 r.</u> u pacjentów, którzy uzyskali BOR w postaci progresji choroby do 100. dnia po randomizacji, przeżycie całkowite po 100. dniu było istotnie statystycznie dłuższe w grupie tebentafuspem niż w grupie kontrolnej o 38%: HR=0,62 [95%CI: 0,44; 0,89], $p<0,05$. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła u tych chorych w grupie TEB 15,1 [95%CI: 11,5; 17,4] mies., a w grupie kontroli 10,1 [95%CI: 5,4; 13,6] mies. W przypadku chorych, którzy uzyskali jako BOR do 100. dnia po randomizacji CR lub PR, jak również u chorych, którzy uzyskali jako BOR do 100. dnia po randomizacji SD, przeżycie całkowite po 100. dniu było porównywalne w obu ramionach badania, odpowiednio HR=0,82 [95%CI: 0,20; 5,44], $p=ns$ (mediana nr [95%CI: 15,7; nr] mies. w ramieniu TEB i 31,0 [95%CI: 17,6; nr] mies. w ramieniu kontroli) oraz HR=0,86 [95%CI: 0,55; 1,38], $p=ns$ (mediana 26,3 [95%CI: 23,2; 32,3] mies. w ramieniu TEB i 24,5 [95%CI: 17,2; 39,9]mies. w ramieniu kontroli). Zgodnie z wynikami dla <u>daty odcięcia 13 października 2020 r.</u> (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) u istotnie statystycznie mniejszej ilości chorych w grupie TEB w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano wzrost masy guza: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,89], $p=0,02$; RD=-0,14 [95%CI: -0,26; -0,03], $p=0,01$; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 4; 31], z czego porównywalna ilość chorych w obydwu grupach przeżyła ≥ 12. miesięcy: OR=1,10 [95%CI: 0,51; 2,37], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,10; 0,13], $p=ns$; NNT_{14,1 mies.}=na. Z kolei u istotnie statystycznie większej ilości chorych w grupie TEB w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie masy guza: OR=2,03 [95%CI: 1,19; 3,49], $p=0,01$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,26], $p=0,005$; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 4; 23], z czego porównywalna ilość chorych w obydwu grupach przeżyła ≥ 12. miesięcy: OR=2,00 [95%CI: 0,54; 7,40], $p=ns$; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], $p=ns$; NNT_{14,1 mies.}=na. U pacjentów bez zmniejszenia masy guza przed 100 dniem terapii, ryzyko zgonu było o 49% niższe w grupie tebentafuspu w porównaniu do grupy kontroli (HR=0,51 [95%CI: 0,33;0,79]). W przypadku <u>daty odcięcia z 3 lipca 2023 r.</u> (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie tebentafuspem niż w grupie kontrolnej zaobserwowano zmniejszenie guza (40% vs. 24%; OR=2,09 [95%CI: 1,22; 3,58], $p=0,007$; RD=0,16 [95%CI: 0,05; 0,26], $p=0,004$; NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 4; 20]) oraz u istotnie statystycznie mniejszego odsetka – zwiększenie guza (54% vs 70%, OR=0,51 [95%CI: 0,31; 0,85], $p=0,01$; RD=-0,16 [95%CI: -0,27; -0,04], $p=0,007$; NNT_{43,3 mies.}=7 [95%CI: 4; 24]). Dla tej daty odcięcia nie podano jednak informacji na temat przeżycia całkowitego u tych chorych. Na podstawie oszacowanej w publikacji pełnotekstowej a <u>daty odcięcia 13 października 2020 r.</u> (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) wartości OR dla przeżycia całkowitego w populacji chorych podzielonych ze względu na obecność przeciwciał anty-tebentafusp (oznaczonych jako ADA; OR=1,27 [95%CI: 0,79; 2,02]) można sądzić, że brak jest dowodów przemawiających za związkiem OS z wytwarzaniem ADA.
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Zgodnie z danymi dla <u>daty odcięcia 13 października 2020 r.</u> (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) mediana PFS w grupie TEB wynosiła 3,3 [95%CI: 3,0; 5,0] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. Oszacowano również, że stosowanie tebentafuspu związane było z istotnym statystycznie o 27% niższym ryzykiem progresji lub zgonu (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,94], $p=0,01$) w porównaniu

Punkt końcowy	Wyniki
	do kontroli. Chorzy leczeni tebentafusem w badaniu IMCgp 100-200 mogli kontynuować leczenie po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie RECIST v1.1 (zgodnie z określonymi w protokole kryteriami) – kontynuowali oni leczenie jeszcze przez ok. 2 miesiące a korzyści z leczenia poza PFS widać na parametrze OS. Istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy nie mieli progresji choroby do 6. miesiąca terapii odnotowano w grupie TEB w porównaniu do kontroli (31% vs 19%): OR=1,91 [95%CI: 1,13; 3,20], p=0,01; RD=0,12 [95%CI: 0,03; 0,21], p=0,009; NNT_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 34] . Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji wykazują wczesne oddzielenie krzywych dla TEB i kontroli, które utrzymywało się w czasie. Dla <u>daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.</u> (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.) mediana PFS w grupie TEB wynosiła [redacted] (dane wewnętrzne Wnioskodawcy - eGVD). W przypadku <u>daty odcięcia 3 lipca 2023 r.</u> (mediana czasu obserwacji 43,3), mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie TEB wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. Stosowanie tebentafuspu związane było z istotnym statystycznie niższym o 24% ryzykiem progresji lub zgonu (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], p<0,05) w porównaniu do kontroli. Na korzyść tebentafuspu w porównaniu do kontroli raportowano PFS 1-roczone (17% vs 9%) - wynik istotny statystycznie (OR=2,15 [95%CI: 1,07; 4,33], p=0,03, RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,15], p=0,02, NNT_{43,3mies.}=12 [95%CI: 7; 65]), oraz PFS 2-letnie (8% vs 3%) i PFS 3-letnie (4% vs 0%) - wyniki istotne statystycznie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio OR=2,63 [95%CI: 0,88; 7,86], p=0,08, RD=0,05 [95%CI: 0,002; 0,09], p=0,04, NNT_{43,3mies.}=21 [95%CI: 11; 430] oraz OR=10,95 [95%CI: 0,64; 188,47], p=0,10, RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,004, NNT_{43,3mies.}=26 [95%CI: 16; 79]).
Druga progresja choroby (PFS2)	Zgodnie z wynikami pierwszej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji 11,2 [8,4; 13,9] mies. w badaniu IMCgp100-202, mediana PFS2 była trochę dłuższa w grupie TEB w porównaniu do kontroli: 9,2 [95%CI: 8,3; 11,2] mies. vs 8,3 [95%CI: 6,9; 9,7] mies. Ryzyko drugiej progresji choroby było o 21% niższe w grupie TEB: HR=0,79 [95%CI: 0,59; 1,06], p=ns - wynik nie wykazał istotności satystycznej). Dodatkowo oszacowano, że przewidywany odsetek PFS2 w 6. miesiącu był porównywalny w obydwu grupach: OR=1,04 [95%CI: 0,65; 1,66], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,09; 0,11], p=ns; NNT_{11,2 mies.}=na.
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	Według wyników pierwszej analizy okresowej <u>13 października 2020 r.</u> (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był dłuższy w grupie kontroli w porównaniu do TEB. W grupie TEB wynosił 2,9 [95%CI: 1,2; 22,2] mies., a w grupie kontroli 4,1 [95%CI: 2,0; 11,8] mies. – ocena dotyczy 23 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była zbliżona w obu grupach i wyniosła 9,9 [5,4; nie osiągnięto] mies. w ramieniu TEB i 9,7 [2,7; nie osiągnięto] mies. w ramieniu kontroli. Zgodnie z wynikami dla <u>daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.</u> (mediana czasu obserwacji 16,8 mies. w grupie TEB oraz 16,6 mies. w grupie kontroli; ocena dalej dotyczy 26 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była porównywalna w obydwu grupach, tzn. TEB i kontroli, wynosiła odpowiednio 9,9 [95%CI: 5,6; 22,1] mies. oraz 9,7 [95%CI: 2,7; nr] mies. W przypadku <u>daty odcięcia z 3 lipca 2023 r.</u> czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) był dłuższy w grupie kontroli w porównaniu do TEB. W grupie TEB

Punkt końcowy	Wyniki
	wynosił 2,9 [95%CI: 1,2; 22,2] mies., a w grupie kontroli 4,1 [95%CI: 2,0; 11,8] mies. – ocena dotyczy 28 chorych w ramieniu TEB i 6 w ramieniu kontroli. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) była dłuższa w ramieniu TEB i wyniosła 11,1 mies. w ramieniu TEB i 9,7 mies. w ramieniu kontroli – po 18 miesiącach od pierwszej odpowiedzi żaden z pacjentów w grupie kontrolnej nie miał utrzymującej się odpowiedzi, podczas gdy u jednej trzeciej pacjentów (9 pacjentów) w grupie TEB odpowiedź utrzymywała się.
Wskaźniki odpowiedzi (BOR - ORR, CR, PR, SD, PD) i kontroli choroby (DCR)	Dla <u>daty odcięcia 13 października 2020 r.</u> (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) oszacowano, że odsetek osób u których BOR stanowił ORR był porównywalny w obu grupach (9% vs 5%) OR=2,01 [95%CI: 0,80; 5,07], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,10], p=0,10; NNT_{14,1 mies.}=na. Składowe ORR tzn. CR i PR również nie osiągnęły istotności statystycznej: • odpowiedź całkowita (CR; 1% vs 0%): OR=1,51 [95%CI: 0,06; 37,31], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNT_{14,1 mies.}=na; • odpowiedź częściowa (PR; 8% vs 5%): OR=1,91 [95%CI: 0,76; 4,85], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,001; 0,09], p=ns; NNT_{14,1 mies.}=na. Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (37% vs 22%): OR= 2,10 [95%CI: 1,23; 3,29], p=0,005; RD=0,14 [95%CI: 0,04; 0,24], p=0,003; NNT_{14,1 mies.}=7 [95%CI: 5; 21]. U mniejszego odsetka chorych w grupie tebentafuspu odnotowano progresję choroby (jako BOR) w porównaniu do grupy kontrolnej (52% vs 62%) - wynik nie osiągnął jednak istotności statystycznej: OR=0,67 [95%CI: 0,43; 1,03], p=0,07; RD=-0,10 [95%CI: -0,20; 0,01], p=0,06; NNT_{14,1 mies.}=na. U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpił DCR ≥12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥12 tyg.): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], p=0,0005; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], p=0,0002; NNT_{14,1mies.}=6 [95%CI: 4; 12]. Stratyfikowana wartość OR dla DCR ≥12 tyg. (tebentafusp/kontrola) wynosiła: OR=2,3 [95%CI: 1,5; 3,8], p<0,05 (Nathan 2021). U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła także DCR ≥24 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥24 tyg.): OR=2,08 [95%CI: 1,20; 3,61], p=0,009; RD=0,12 [95%CI: 0,04; 0,21], p=0,004; NNT_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 27]. Dla <u>daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.</u> (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.) oszacowano, że odsetek osób u których BOR stanowił ORR był większy w grupie TEB w porównaniu do kontroli (10% vs 5%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=2,30 [95%CI: 0,92; 5,74], p=0,07; RD=0,06 [95%CI: 0,003; 0,11], p=0,04; NNT_{22,4 mies.}=18 [95%CI: 10; 370]. Składowe ORR tzn. CR i PR nie osiągnęły istotności statystycznej: • odpowiedź całkowita (CR; 1% vs 0%): OR=1,51 [95%CI: 0,06; 37,31], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNT_{22,4 mies.}=na; • odpowiedź częściowa (PR; 10% vs 5%): OR=2,20 [95%CI: 0,88; 5,52], p=0,09; RD=0,05 [95%CI: -0,0008; 0,10], p=0,054; NNT_{22,4 mies.}=na. Więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (21% vs 13%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru RD: OR=1,79 [95%CI: 0,97; 3,28], p=0,06; RD=0,08 [95%CI: 0,003; 0,16], p=0,04; NNT_{22,4 mies.}=13 [95%CI: 7; 370]. Progresję choroby (jako BOR) raportowano u porównywalnego odsetka chorych w grupie tebentafuspu i kontroli (67% vs 72%): OR=0,77 [95%CI: 0,48; 1,23], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,15; 0,04], p=ns; NNT_{22,4 mies.}=na.

Punkt końcowy	Wyniki
	U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła DCR ≥ 12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 12 tyg.; 46% vs 27%): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], p=0,0005; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], p=0,0002; NNT_{22,4 mies.}=6 [95%CI: 4; 12] oraz DCR ≥ 24 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 24 tyg.; 31% vs 18%): OR=2,12 [95%CI: 1,25; 3,61], p=0,006; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,003; NNT_{22,4 mies.}=8 [95%CI: 5; 22]. Dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.) oszacowano, że odsetek osób u których BOR stanowił ORR był istotnie statystycznie większy w grupie TEB w porównaniu do kontroli (11% vs 5%): OR=2,50 [95%CI: 1,01; 6,21], p=0,048; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,12], p=0,02; NNT_{43,3 mies.}=16 [95%CI: 9; 103], w tym: • odpowiedź całkowita (CR) występowała ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (1% vs 0%: OR=1,51 [95%CI: 0,06; 37,31], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNT_{22,4 mies.}=na; • a odpowiedź częściowa (PR) występowała częściej w ramieniu TEB vs w kontroli (11% vs 5%) – wynik osiągnął istotność statystyczną w odniesieniu do parametru RD: OR=2,40 [95%CI: 0,96; 5,97], p=0,06; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,03; NNT_{43,3 mies.}= 17 [95%CI: 9; 161]. Stratyfikowany OR dla obiektywnej odpowiedzi wyniósł 2,46 [95%CI: 1,00; 6,06] (Hassel 2023). Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie TEB miało chorobę stabilną (jako BOR) w porównaniu do kontroli (35% vs 22%): RD: 1,85 [95%CI: 1,13; 3,02], p=0,02; RD=0,12 [95%CI: 0,03; 0,22], p=0,01; NNT_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 5; 34]. U istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie TEB w porównaniu do kontroli raportowano progresję choroby (jako BOR) (52% vs 65%): OR=0,59 [95%CI: 0,38; 0,92], p=0,02; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,01; NNT_{43,3 mies.}=8 [95%CI: 5; 43]. U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie TEB wystąpiła DCR ≥ 12 tyg. (tzn. CR, PR lub SD ≥ 12 tyg.; 46% vs 27%): OR=2,27 [95%CI: 1,43; 3,62], p=0,0005; RD=0,19 [95%CI: 0,09; 0,29], p=0,0002; NNT_{43,3 mies.}=6 [95%CI: 4; 12]. Stratyfikowana wartość OR dla DCR ≥ 12 tyg. (tebentafusp/kontrola) wyniosła: OR=2,34 [95%CI: 1,45; 3,76], p<0,05 (Hassel 2023).
Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby	Data odcięcia 13 października 2020 r. EQ-5D-5L Zgodnie z danymi badania IMCgp100-202, na początku nie zaobserwowano różnic w wynikach EQ-5D-5L pomiędzy chorymi z grupy TEB i kontroli w zakresie żadnej z domen. W trakcie całego badania średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej była podobna w obu grupach leczenia we wszystkich domenach (raport EMA). W grupie leczonej tebentafusem wskaźniki przestrzegania zaleceń przekraczały 50% do 29. cyklu, podczas gdy w grupie leczonej według uznania badacza wskaźniki te spadły poniżej 50% w większości punktów czasowych po 17. cyklu (raport CADTH) – chorych z grupy kontroli stopień przestrzegania zaleceń lekarskich zmniejszył się do 40%. Analogiczna sytuacja była obserwowana na etapie C25D1 oraz podczas ostatniego pomiaru, kiedy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich zmniejszył się w grupie kontroli do 33% (raport EMA). Zmiana w wartości wyniku EQ-5D-5L VAS również była zbliżona w obydwu grupach: średnia zmiana (SD) od wartości początkowej wynosiła -10,1 (22,53) oraz -11,7 (21,4) (raport EMA, raport CADTH) odpowiednio w grupie tebentafuspu oraz kontroli: MD=1,60 [95%CI: -6,12; 9,32], p=ns.

Punkt końcowy	Wyniki
	EORTC-QLQ-C30 W grupie leczonej tebentafusem wskaźniki przestrzegania zaleceń terapeutycznych utrzymywały się powyżej 50% do 29. cyklu leczenia, natomiast w grupie kontroli, wskaźniki te spadły poniżej 50% po 17. cyklu (raport CADTH) - do około 33% w C29D1 (raport EMA). Na początku badania nie zaobserwowano różnic w wynikach EORTC-QLQ-C30 w grupach TEB i kontroli w zakresie wszystkich ocenianych domen. W przebiegu badania wyniki EORTC-QLQ-C30 były stabilne i porównywalne w zakresie większości domen. W zakresie domeny dotyczącej ogólnego stanu zdrowia (ang. <i>global health status</i>, GHS), gdzie średnie zmiany (SD) od wartości początkowej wynosiły odpowiednio -10,42 w grupie TEB i -10,54 w grupie kontrolnej (raport CADTH): MD (wg metody najmniejszych kwadratów, ang. <i>the least squares</i>, LS)=0,334, p=ns (wartości porównywalne). Wyjątek stanowiły domeny zmęczenia, bezsenności i zaparć. W przypadku zmęczenia odnotowano klinicznie i statystycznie istotną różnicę zmiany w stosunku do wartości początkowej w grupie tebentafuspu w porównaniu do kontroli: 10,9 vs 20,1; MD (LS) = -9,259, p=0,04. Analogiczny wniosek odnosi się do domeny, dotyczącej bezsenności na etapie C5D1 - TEB vs kontrola: -9,3 vs 2,8; p=0,02. Istotnie statystycznie korzystniejszy wynik w grupie kontroli vs TEB otrzymano w domenie dotyczącej zaparć: 3,2 vs -3,5; p=0,03 (raport EMA, raport CADTH).

Tab 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) i daty odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) wskazują, że istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli występowały: • ZN związane z leczeniem łącznie (99% vs 82%): OR=26,70 [95%CI: 6,12; 116,53], p<0,0001; RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24], p<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 10] oraz OR=53,63 [95%CI: 7,09; 405,36], p=0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,25], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.}=5 [95%CI: 4; 9]; • ZN stopnia ≥ 3 związane z leczeniem łącznie (44% vs 17%): OR=3,88 [95%CI: 2,23; 6,76], p<0,00001; RD=0,27 [95%CI: 0,18; 0,37] p<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=3 [95%CI: 2; 5] oraz OR=4,09 [95%CI: 2,37; 7,06], p<0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,20; 0,39], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.}=3 [95%CI: 2; 5]. Z kolei ZN związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania, zarówno w przypadku daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) oraz 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) występowały z mniejszą częstością w grupie TEB (2% vs 5%): OR=0,36 [95%CI: 0,11; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{14,1mies.}=na. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Co więcej, nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup, również po medianie obserwacji 43,3 mies. Ponadto należy zauważyć, że większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie tebentafuspu (57%) występowała w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii, podczas etapu zwiększania dawki. Częstość występowania wspomnianych zdarzeń oraz ich nasilenie zmniejszało się wraz z przyjmowaniem kolejnych dawek. Po 3 tygodniach

Punkt końcowy	Wyniki
	leczenia, większość chorych, którzy zostali przeniesieni do grupy TEB w trybie ambulatoryjnym nie doświadczała nieakceptowalnych efektów toksycznych.
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) istotnie statystycznie częściej w ramieniu tebentafuspu niż kontroli raportowano następujące ZN: • zespół wyrzutu cytokin (89% vs 3%): OR=279 [95%CI: 82,96; 938,27], p=0,00001; RD=0,86 [95%CI: 0,81; 0,91], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=1 [95%CI: 1; 1]; • wysypka (83% vs 24%): OR=15,04 [95%CI: 8,71; 25,97], p=<0,00001; RD=0,59 [95%CI: 0,49; 0,68], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]; • gorączka (76% vs 3%): OR=111,00 [95%CI: 33,99; 362,53], p=<0,00001; RD=0,73 [95%CI: 0,67; 0,79], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=1 [95%CI: 1; 1]; • świąd (69% vs 21%): OR=8,51 [95%CI: 4,99; 14,50], p=<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,39; 0,58], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 1; 2]; • dreszcze (47% vs 3%): OR=31,33 [95%CI: 9,68; 101,38], p=<0,00001; RD=0,44 [95%CI: 0,37; 0,51], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 1; 2]; • nudności (43% vs 19%): OR=3,21 [95%CI: 1,88; 5,51], p=<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,14; 0,34], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=4 [95%CI: 2; 6]; • zmęczenie (41% vs 26%): OR=1,98 [95%CI: 1,21; 3,25], p=0,007; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,25], p=0,004; NNH_{14,1 mies.}=6 [95%CI: 3; 20]; • niedociśnienie (38% vs 0%): OR=136,72 [95%CI: 8,40; 2225,83], p=0,0006; RD=0,38 [95%CI: 0,32; 0,44], p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=2 [95%CI: 2; 3]; • sucha skóra (29% vs 4%): OR=11,13 [95%CI: 3,95; 31,35], p=<0,00001; RD=[Brak danych w źródle]; p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=3 [95%CI: 3; 5]; • wymioty (26% vs 6%): OR=5,25 [95%CI: 2,32; 11,89]; p=<0,0001; RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,27]; p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=5 [95%CI: 3; 8]; • rumień (23% vs 1%): OR=32,59 [95%CI: 4,45; 238,74]; p=0,0006; RD=0,22 [95%CI: 0,16; 0,28]; p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=4 [95%CI: 3; 6]; • ból głowy (22% vs 3%): OR=9,94 [95%CI: 3,03; 32,56]; p=0,0001; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25]; p=<0,00001; NNH_{14,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 7]; • podwyższony poziom AST (19% vs 8%): OR=2,69 [95%CI: 1,27; 5,71]; p=0,01; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,18]; p=0,002; NNH_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 25]; • podwyższony poziom ALT (18% vs 7%): OR=2,74 [95%CI: 1,24; 6,05]; p=0,01; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,17]; p=0,003; NNH_{14,1 mies.}=9 [95%CI: 5; 27]; • limfopenia (9% vs 2%): OR=5,38 [95%CI: 1,24; 23,28], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,001; NNH_{14,1 mies.}=13 [95%CI: 8; 35]; • hiperbilirubinemia (9% vs 2%): OR=5,11 [95%CI: 1,18; 22,19], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,002; NNH_{14,1 mies.}=14 [95%CI: 9; 40]; • hipofosfatemia (8% vs 1%): OR=9,25 [95%CI: 1,22; 69,97], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,0004; NNH_{14,1 mies.}=14 [95%CI: 9; 30]. Podwyższony poziom lipazy i nadciśnienie występowały częściej w ramieniu tebentafuspu, ale istotności statystycznej nie osiągnięto w odniesieniu do parametru OR (13% vs 6% oraz 6% vs 2%): odpowiednio OR=2,23 [95%CI: 0,95; 5,23], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,03; NNH_{14,1 mies.}=14 [95%CI: 7; 175] oraz

Punkt końcowy	Wyniki
	OR=3,55 [95%CI: 0,80; 15,82], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,003; 0,08], p=0,03; NNH_{14,1 mies.} = 23 [95%CI: 12; 297]. Występowanie biegunki raportowano z porównywalną częstością w obu grupach: (13% vs 14%): OR=0,86 [95%CI: 0,45; 1,65], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,10; 0,06], p=ns; NNH_{14,1 mies.} =na W przypadku daty odcięcia z 03.07.2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) porównywano częstość występowania wysypki, świądu, zmęczenia i podwyższonego poziomu lipazy - wszystkie te 4 ZN występowały częściej w ramieniu tebentafuspu, chociaż istotności statystycznej nie osiągnięto w odniesieniu do parametru OR w przypadku podwyższonego poziomu lipazy: - wysypka (83% vs 27%): OR=13,43 [95%CI: 7,85; 22,98], p<0,00001; RD=0,56 [95%CI: 0,47; 0,66], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.} =1 [95%CI: 1; 2]; - świąd (70% vs 23%): OR=7,95 [95%CI: 4,72; 13,40], p<0,00001; RD=0,47 [95%CI: 0,38; 0,57], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.} =2 [95%CI: 1; 2]; - zmęczenie (42% vs 25%): OR=2,15 [95%CI: 1,31; 3,54], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,27], p=0,001; NNH_{43,3 mies.} =5 [95%CI: 3; 15]; - podwyższony poziom lipazy (15% vs 7%): OR=2,22 [95%CI: 0,99; 4,94], p=0,051; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,02; NNH_{43,3 mies.} =13 [95%CI: 7; 105].
Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem	Istotnie statystycznie częściej w grupie tebentafuspu występowały następujące zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem: - wysypka: OR=50,61 [95%CI: 3,09; 829,37], p=0,006; RD=0,18 [95%CI: 0,13; 0,23], p<0,00001; NNH_{14,1mies.} =5 [95%CI: 4; 7]; - gorączka - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD: OR=8,96 [95%CI: 0,52; 155,28], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,008; NNH_{14,1mies.} =27 [95%CI: 15; 103]; - świąd - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD: OR=10,94 [95%CI: 0,64; 187,25], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,003; NNH_{14,1mies.} =22 [95%CI: 13; 63]; - niedociśnienie - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD: OR=7,98 [95%CI: 0,46; 139,50], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,01; NNH_{14,1mies.} =30 [95%CI: 17; 149]; - podwyższony poziom AST - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (4% vs 0%): OR=10,94 [95%CI: 0,64; 187,25], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,003; NNH_{14,1mies.} = 22 [95%CI: 13; 63]; - limfopenia - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (2% vs 0%): OR=6,05 [95%CI: 0,34; 108,38], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,0009; 0,05], p=0,04; NNH_{14,1mies.} =40 [95%CI: 20; 1053]; - hipofosfatemia - istotność statystyczna osiągnięta w zakresie parametru RD (3% vs 0%): OR=7,01 [95%CI: 0,40; 123,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,003; 0,05], p=0,02; NNH_{14,1mies.} =35 [95%CI: 18; 263]. Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w grupie TEB i kontroli. W przypadku daty odcięcia z 03.07.2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) porównywano częstość występowania następujących TRAE stopnia ≥3: wysypki, świądu, zmęczenia i podwyższonego poziomu lipazy - zmęczenie i podwyższony poziom lipazy raportowano ze zbliżoną częstością w obu grupach, podczas gdy wysypkę i świąd częściej w grupie TEB niż kontroli, chociaż istotności statystycznej wyniku nie wykazano w przypadku OR dla świądu:

Punkt końcowy	Wyniki
	- wysypka (19% vs 0%): OR=51,98 [95%CI: 3,17; 851,59], p=0,006; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,24], p<0,00001; NNH_{43,3 mies.}=5 [95%CI: 4; 7]; - świąd (5% vs 0%): OR=10,94 [95%CI: 0,64; 187,25], p=0,10; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,003; NNH_{43,3 mies.}=22 [95%CI: 13; 63].
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.) wskazują, że istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli występowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE; 100% vs 95%): OR=30,25 [95%CI: 1,69; 541,86], p=0,02; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH_{14,1mies.}=18 [95%CI: 10; 96]. Jednakże ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (sTEAE) raportowano z porównywalną częstością w obydwu grupach (28% vs 23%): OR=1,28 [95%CI: 0,76; 2,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,05; 0,14], p=ns; NNH_{14,1mies.}=na. Z kolei w przypadku daty odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.) ZN zaistniałe w trakcie leczenia występowały częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli, ale istotność statystyczną wyniku wykazano jedynie w odniesieniu do parametru OR (100% vs 96%: OR=20,55 [95%CI: 1,10; 385,12], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: [-0,001; 0,07], p=0,055; NNH_{43,3 mies.}=na). Ciężkie TEAE raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do kontroli (32% vs 22%): OR=1,73 [95%CI: 1,02; 2,92], p=0,04; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,20], p=0,03; NNH_{43,3 mies.}=9 [95%CI: 4; 101].

Tab. 51. Wyniki analizy efektywności praktycznej w badaniu EURCAN: TEB.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby	Brak jest wyników liczbowych dla pierwszej linii leczenia - wyniki przedstawiono na wykresach w postaci krzywych Kaplana-Meiera (patrz rozdz. 7.4). Nie stwierdzono istotnych różnic w PFS i OS w porównaniu tych dwóch grup (w kohorcie 48 pacjentów, którzy otrzymali tebentafusp jako leczenie drugiej linii, mediana OS wyniosła 18,0 miesięcy [95% CI 11,4; 24,6]; mediana OS w całej populacji wyniosła 20 miesięcy [95% CI 15,3; 24,6]; mediana PFS w całej populacji wyniosła 4 miesiące [95%CI: 2,7; 5,3]).

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM).

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka (Kimmtrak ChPL).

Tebentafusp otrzymał oznaczenie przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierocego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (Immunocore).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest obecnie jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Obecnie w Polsce, poza tebentafusem, we wskazaniu C69 (nowotwór złośliwy oka), w tym w C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu chemioterapii w tym m.in. dakarbazyna) – brak jest refundacji immunoterapii w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego, porównującego stosowanie bezpośrednio stosowanie tebentafuspu i terapii wybranej przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna podawane w monoterapii) w populacji dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, nieleczonych dotychczas w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej.

Wyniki włączonego do niniejszej analizy badania wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność tebentafuspu w bezpośrednim porównaniu do terapii kontrolnej w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w zakresie OS w populacji ITT (istotnie statystycznie niższe o ok. 1/3 ryzyko zgonu w przypadku stosowania tebentafuspu - wyniki dojrzałe) i w populacji RAS (ryzyko zgonu mniejsze o 62% w ramieniu TEB, ale wyniki niedojrzałe). Z kolei w odniesieniu do PFS wykazano istotnie statystycznie niższe o ok. ¼ ryzyko progresji lub zgonu w przypadku stosowania tebentafuspu. Korzyść kliniczna w postaci wydłużenia życia jest większa niż korzyść wynikająca z czasu bez progresji choroby, co może być związane ze zmianami w mikrośrodowisku guza spowodowanymi działaniem tebentafuspu. W związku z czym znaczące korzyści kliniczne mogą być obserwowane po wystąpieniu progresji choroby (NICE 2022).

Obserwowana jakość życia, pomimo większej częstości występowania zdarzeń niepożądanych na początku leczenia tebentafusem, nie uległa pogorszeniu względem leczenia standardowego, co świadczy o ich niewielkim znaczeniu dla chorego.

Profil bezpieczeństwa tebentafuspu okazał się być zgodny z mechanizmem jego działania (przewidywanym na początku badania). Akceptowalny profil bezpieczeństwa tebentafuspu znajduje również potwierdzenie w odsetku chorych przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią – zaobserwowano, że mniejszy odsetek chorych w grupie tebentafuspu przerywał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią²⁹. Zdarzenia niepożądane występowały głównie na początkowym etapie zwiększania dawki tebentafuspu. Występowanie wysypki, pod postacią której rozumiane jest występowanie szeregu ściśle zdefiniowanych poszczególnych objawów, może ponadto stanowić surogat aktywności przeciwnowotworowej tebentafuspu. Przewiduje się, że pacjenci, u których wystąpiły objawy nazywane „wysypką”, częściej doświadczają korzystnych efektów terapii. W trakcie przebiegu badania nie odnotowano ponadto zgonów związanych z leczeniem tebentafusem.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych opartych na powyższym badaniu RCT i badania dotyczącego oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki niniejszej analizy.

Finansowania ze środków publicznych tebentafuspu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o obiecującej skuteczności, dedykowanej leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanego leczenia, poza tebentafusem, dla tak specyficznie zawężonej populacji chorych. Stosowanie **tebentafuspu** w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **zalecane jest z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** przez różne towarzystwa kliniczne (w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone) – kategoria IA wg NCCN 2026 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024 (patrz rozdz. 2.1.7 w Analizie problemu decyzyjnego), co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością.

²⁹ Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 52. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

Ocena jakości badań wtórnych

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),

Ocena jakości badań wtórnych
- opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji, oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - czynników zakłócających, oraz - błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: - stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz - badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania.

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 15.12.2022 r.]

13.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,

- niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.3 Spis badań włączonych

Tab. 53. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1-10	IMCgp100-202 (NCT03070392)	Hassel, J. C., et al. (2023). "Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma." <i>New England Journal of Medicine</i> 389(24): 2256-2266. Nathan, P., et al. (2021). "Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma." <i>New England Journal of Medicine</i> 385(13): 1196-1206. Opublikowane raporty organizacji rejestracyjnych, HTA:** European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Kimmtrak. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf* (2025). National Institute for Health and Care Excellence: Technology Appraisals. Tebentafusp for treating advanced Uveal melanoma. London, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2024). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.* (2022). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.* (2021). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.* (2023). CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tebentafusp (Kimmtrak): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of human leukocyte antigen (HLA)-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic Uveal melanoma. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2023). CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tebentafusp (Kimmtrak): CADTH Reimbursement Review. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*,** Dane wewnętrzne wnioskodawcy:
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	N=175 EURACAN, z czego 127 w 1-ej linii (są wydzielone wyniki)	van der Kooij, M. K., et al. (2025). "Real-life data on tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients from four EURACAN Expert Centres." <i>European Journal of Cancer</i> 227.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	CADTH raport	(2023). CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tebentafusp (Kimmtrak): CADTH Reimbursement Review. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
2	Lanzafame 2026	Lanzafame, K., et al. (2026). "Adverse Events and Toxicity of Systemic Treatments for Uveal Melanoma: A Systematic Review." <i>Cancers</i> 18(5).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	Kleinrok 2026	Kleinrok, J., et al. (2026). "Bispecific T-Cell Engagers, Cell Therapies, and Other Non-Checkpoint Immunotherapies for Metastatic Uveal Melanoma: A Narrative Review." Journal of Clinical Medicine 15(2).

* spoza wyszukiwania w bazach danych; ** rekord powtórzony w dwóch miejscach (jako raport do badania pierwotnego oraz jako opracowanie wtórne systematyczne) - spełnia kryteria włączenia dla opracowania wtórnego.

13.4 Spis badań wykluczonych

Tab. 54. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Sachpekidis, C., et al. (2025). "Artificial intelligence-assisted assessment of metabolic response to tebentafusp in metastatic Uveal melanoma: a long axial field-of-view [18F]FDG PET/CT study." European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.	zbyt mała liczebność chorych (N=15)
2	Staeger, R., et al. (2024). Tebentafusp, a bispecific T cell engager, elicits on-target cutaneous immune responses driven by cytotoxic T cells. 144: S296.	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność chorych (N=11)
3	Stäger, R., et al. (2021). "1772P Demonstration of T cell redirection and immune activation in skin rash following tebentafusp treatment." Annals of Oncology 32: S1215.	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność chorych (N=14), badanie nierandomizowane
4	Ikeguchi, A., et al. (2022). "Analysis of the effect of systemic corticosteroids on survival from tebentafusp in a phase 3 trial of metastatic Uveal melanoma." Journal of Clinical Oncology 40(16).	doniesienie konferencyjne (do włączonego badania (NCT03070392), ale niewłaściwy cel badania i wyniki w specyficznej podgrupie)
5	Schlaak, M., et al. (2022). "Safety and efficacy of infrequent tebentafusp treatment omissions in patients with metastatic Uveal melanoma." Annals of Oncology 33: S923.	doniesienie konferencyjne (do włączonego badania (NCT03070392), ale przedstawiono wyniki tylko w grupie TEB
6	Sullivan, R. J., et al. (2022). "Treatment with tebentafusp beyond radiographic progressive disease (PD) in metastatic Uveal melanoma (mUM)." Journal of Clinical Oncology 40(16).	doniesienie konferencyjne (do włączonego badania (NCT03070392), ale przedstawiono wyniki tylko w grupie TEB
7	Chmielowski, B., et al. (2021). "1018P Characterization of liver function tests following tebentafusp in phase III randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic Uveal melanoma (mUM)." Annals of Oncology 32: S856-S857.	doniesienie konferencyjne do włączonego badania (NCT03070392), ale dotyczy oceny niewłaściwych punktów końcowych (laboratoryjnych)
8	Orloff, M., et al. (2021). "Overall survival in patients who received checkpoint inhibitors after completing tebentafusp in a phase 3 randomized trial of firstline metastatic Uveal melanoma." Journal of Clinical Oncology 39(15 SUPPL).	doniesienie konferencyjne do włączonego badania (NCT03070392), ale przedstawiono wyniki dla kolejnych linii leczenia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Salama, A. K. S., et al. (2021). "1014P Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic Uveal melanoma." <i>Annals of Oncology</i> 32: S855.	doniesienie konferencyjne do włączonego badania (NCT03070392), ale dotyczy tylko TEB
10-12	Piperno-Neumann, S., et al. (2023). "LBA50 Three-year survival with tebentafusp in previously untreated metastatic Uveal melanoma in a phase III trial." <i>Annals of Oncology</i> 34: S1289-S1290. Piperno-Neumann, S., et al. (2022). "Phase 3 Randomized Trial Comparing Tebentafusp with Investigator's Choice in First Line Metastatic Uveal Melanoma." <i>Pigment cell & melanoma research</i> 35(1): 156. Piperno-Neumann, S., et al. (2021). "Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic Uveal melanoma." <i>Cancer Research</i> 81(13 SUPPL).	doniesienia konferencyjne do włączonego badania (NCT03070392), przedstawiające wyniki dostępne w publikacjach pełnotekstowych do włączonego badania
13-14	Sacco, J. J., et al. (2022). "Analysis of unplanned hospitalization due to SAEs between tebentafusp (tebe) and investigator's choice (IC) arm in a Phase 3 trial of metastatic Uveal melanoma (mUM)." <i>Pigment cell & melanoma research</i> 36(1): 173. Hassel, J. C., et al. (2021). "Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)- induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic Uveal melanoma." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39(15 SUPPL).	doniesienia konferencyjne do włączonego badania (NCT03070392), dotyczące punktów końcowych nieanalizowanych w analizie
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Ahmad, A., et al. (2025). "Real-world analysis of adverse events associated with KIMMTRAK in metastatic Uveal melanoma using the FAERS database." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 43(16).	doniesienie konferencyjne
2	Hijaz, B., et al. (2025). 63028 Tebentafusp-related dermatologic adverse events: A retrospective cohort study. 93: AB309.	doniesienie konferencyjne
3	Lim, T. L., et al. (2025). "Concurrent local therapy extends clinical benefit of tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients." <i>The oncologist</i> .	zbyt mała liczebność chorych w docelowej populacji (cała populacja N=30, ale tylko 18 nieleczonych wcześniej immunoterapią, tj. <20)
4	Riew, G. J., et al. (2025). "Severity and progression of dermatologic adverse events associated with tebentafusp: A retrospective multicenter cohort study." <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 93(4): 1116-1118.	heterogeniczna populacja (20%, leczonych wcześniej chemioterapią i 5% leczonych terapią skojarzoną; brak wydzielonych wyników dla docelowej populacji)
5	Rossi, E., et al. (2025). "Tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients: Results	doniesienie konferencyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	of the Italian expanded access program." Journal of Clinical Oncology 43(16).	
6	Wang, X. M., et al. (2025). "Cutaneous toxicities in patients with metastatic Uveal melanoma receiving tebentafusp: a retrospective review. The experience of a single large specialist institution." Clinical and Experimental Dermatology.	zbyt mała liczebność chorych (N=18)
7	Geidel, G., et al. (2024). "Sepsis-like cytokine release syndrome after application of tebentafusp in metastasized Uveal melanoma." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 38(6): e473-e475.	opis przypadku
8	Gradone, A., et al. (2024). "Real world tebentafusp-tebn experience at a tertiary care referral center." Journal of Clinical Oncology 42(16).	doniesienie konferencyjne
9	Nathan, P., et al. (2024). 1129P Clinical outcomes from a tebentafusp UK expanded access program in patients with metastatic Uveal melanoma (mUM). 35: S742-S743.	doniesienie konferencyjne
10	Nazarova, V. V., et al. (2024). "First-line therapy for metastatic Uveal melanoma: Experience from a single reference center." Journal of Clinical Oncology 42(16).	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność populacji (N<10 na TEB)
11	Piccin, L., et al. (2024). "TEBENTAFUSP IN METASTATIC UVEAL MELANOMA PATIENTS (MUM): VENETO INSTITUTE OF ONCOLOGY EXPERIENCE." Dermatology Reports 16: 20.	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność populacji (N=10)
12	Roshardt Prieto, N. M., et al. (2024). "Patterns of radiological response to tebentafusp in patients with metastatic Uveal melanoma." Melanoma Research 34(2): 166-174.	zbyt mała liczebność chorych (N=19)
13	Tomsitz, D., et al. (2024). "Clinical and pathological characterization of tebentafusp-associated skin toxicity: A cohort study with 33 patients." Journal of the American Academy of Dermatology 91(6): 1136-1142.	heterogeniczna populacja (prawie ¼ chorych leczona wcześniej terapią systemową - brak wydzielonych wyników)
14	Vitek, L., et al. (2024). "Efficacy and Tolerability of Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma: A Real-life Retrospective Multicentre Study." Acta Derm Venereol 104: adv41297.	niewłaściwa populacja - prawie połowa chorych leczona wcześniej terapią systemową w mUM
15	Inderjeeth, A. J., et al. (2023). "Real-world experience of tebentafusp for Uveal melanoma via an Australian access program." Journal of Clinical Oncology 41(16): e21554.	doniesienie konferencyjne, zbyt mała liczebność chorych (N=19)
16	Mailly-Giacchetti, L., et al. (2023). "1130P Tebentafusp (tebe) in an ongoing cohort of 72 French patients (pts) with metastatic Uveal melanoma (mUM)." Annals of Oncology 34: S678-S679.	doniesienie konferencyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Ribeiro, M. F., et al. (2023). "1131P Management of metastatic Uveal melanoma (MUM) patients on tebentafusp in a real-world setting." <i>Annals of Oncology</i> 34: S679.	doniesienie konferencyjne
18	Tomsitz, D., et al. (2023). "Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study." <i>Cancers</i> 15(13).	niewłaściwa populacja - prawie połowa chorych leczona wcześniej terapią systemową w mUM, ponadto wydzielono wyniki dla 9 chorych leczonych najpierw TEB a następnie ICI
19	Rutkowski P, et al. (2025). "Advances in the therapeutic management of metastatic uveal melanoma including real-world experience with tebentafusp " <i>Oncol Clin Pract</i> 21(4):317-324.*	niewłaściwa populacja - chorzy w różnych liniach leczenia
20	Ramtohl, T., et al. (2026). "Total tumor volume and growth rate at 3 months on MRI outperform baseline imaging and circulating tumor DNA for predicting survival of patients with metastatic uveal melanoma receiving tebentafusp." <i>Diagnostic and Interventional Imaging</i> .	heterogeniczna populacja- brak wydzielonych wyników dla pierwszej linii leczenia
21	Zhou, M. H., et al. (2026). "Tebentafusp-associated dermatological adverse events in patients with metastatic uveal melanoma: a single-center retrospective cohort study." <i>Melanoma Research</i> 36(2): 143-144.	zbyt mała liczebność chorych (N=17)
Opracowania wtórne		
1	AlBarakat, M. M., et al. (2025). "Efficacy and Safety of Tebentafusp in Uveal Melanoma: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis." <i>Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP</i> 26(7): 2267-2275.	heterogeniczna populacja - brak wydzielonych wyników porównania dla wcześniej nieleczonych systemowo
2	Kreuz, M., et al. (2025). 62097 Efficacy and Safety of Tebenafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. 93: AB186.	doniesienie konferencyjne
3	Sato, T., et al. (2025). "Incidence and Management of Adverse Events Associated with Tebentafusp Treatment in Metastatic Uveal Melanoma: Pooled Safety Analysis of 410 patients." <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> .	analiza zbiorcza różnych badań, w tym niespełniających kryteriów włączenia
4	Butler, M. O., et al. (2023). "Evidence of tumor response in orbital lesions treated with tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients." <i>Cancer Research</i> 83(8).	analiza zbiorcza różnych badań, w tym niespełniających kryteriów włączenia - doniesienie konferencyjne
5	Leach, E., et al. (2021). "Overall survival on tebentafusp in metastatic Uveal melanoma (MUM) across the range of tumor GP100 expression levels." <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 9(SUPPL 2): A909.	doniesienie konferencyjne (analiza zbiorcza włączonego badania [NCT03070392] oraz badania niespełniającego kryteriów włączenia do analizy [NCT02570308], ale dotyczy oceny niewłaściwych punktów końcowych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		(laboratoryjnych) lub oceny właściwych, ale w specyficznych podgrupach)
6-8	Dian, Y., et al. (2024). "Efficacy and safety of tebentafusp in patients with metastatic Uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis." Human Vaccines and Immunotherapeutics 20(1). Shabil, M., et al. (2024). "Comment on: "Efficacy and safety of tebentafusp in patients with metastatic Uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis"." Human Vaccines and Immunotherapeutics 20(1). Chen, D., et al. (2024). "Response to comment on: "Efficacy and safety of tebentafusp in patients with metastatic Uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis"." Human Vaccines and Immunotherapeutics 20(1).	heterogeniczna populacja - brak wydzielonych wyników porównania dla wcześniej nieleczonych systemowo
9-10	Piulats, J. M., et al. (2024). "Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic Uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis." Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology 35(3): 317-326. Zhang, N., et al. (2025). "Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Uveal Melanoma: An E-Value Sensitivity Analysis Assessing Effect of Unmeasured Confounders on Observational Associations." Clinical Drug Investigation 45(3): 165-168.	niewłaściwy cel badania - porównanie z niewłaściwym komparatorem
11	Piulats Rodriguez, J. M., et al. (2022). "A propensity score weighted comparison of tebentafusp or pembrolizumab versus combination ipilimumab and nivolumab in untreated metastatic Uveal melanoma." Annals of Oncology 33: S924.	doniesienie konferencyjne
12	Santoso, K. A., et al. (2024). Overall survival and safety of tebentafusp as potential treatment for patients with Uveal melanoma: a systematic review. 35: S1331.	doniesienie konferencyjne
13	Petzold, A., et al. (2023). "Is tebentafusp superior to combined immune checkpoint blockade and other systemic treatments in metastatic Uveal melanoma? A comparative efficacy analysis with population adjustment." Cancer Treatment Reviews 115.	heterogeniczna populacja - brak wydzielonych wyników porównania dla wcześniej nieleczonych systemowo
14	Saldanha EF, et al. (2026) Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma: A Meta-analysis. Targeted Oncology 21(1): 37-47.	heterogeniczna populacja - brak wydzielonych wyników porównania dla wcześniej nieleczonych systemowo, włączano również doniesienia konferencyjne
15	Wang Y, Sun W, Wang B. Evaluating the efficacy and safety of tebentafusp in the treatment of metastatic uveal melanoma: a 2025 update systematic review and meta-	heterogeniczna populacja i część badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu - wydzielone wyniki dla wcześniej nieleczonych uwzględniają

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	analysis. Front Oncol. 2025 Oct 15;15:1667282. doi: 10.3389/fonc.2025.1667282. eCollection 2025.	poza włączonym przez nas badaniem również badania Middleton 2020 (<20 chorych leczonych mUM) i Piulats 2024 (wykluczone ze względu na niewłaściwe porównanie)

* spoza wyszukiwania w bazach danych.

13.5 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 55. Krytyczna ocena badania IMCgp100-202.

IMCgp100-202					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje*	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III	ośrodki w 58 miastach w 14 krajach (m.in. w Polsce, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, USA)	dorośli chorzy z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z zaawansowanym czerniakiem oka, dotychczas nieleczeni w warunkach choroby zaawansowanej lub przerzutowej 14,1 mies. (data odcięcia 13 października 2020 r. [^]), 22,4 mies. (data odcięcia 12 sierpnia 2021 r.), 43,3 mies. (data odcięcia 3 lipca 2023 r.), data docięcia kwiecień 2024 (bd, NICE CP)	• TEB, N=252 • Kontrola**, N=126	• pierwszorzędowe: ○ OS - zdefiniowane jako czas, który upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: ▪ w populacji ITT; ▪ w populacji RAS. • drugorzędowe: ○ PFS, BOR, DOR, TTR, DCR zdefiniowany jako CR lub PR lub SD ≥ 24 tygodni przy zastosowaniu kryteriów RECIST v1.1i; ○ bezpieczeństwo i tolerancja: częstość występowania i ciężkość AE i SAE; zmiany w zakresie laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa, oznak życiowych i elektrokardiogramu (QTcF); przerwanie leczenia, zmniejszenie, zmiana wielkości dawki podawanych leków; ○ średnie stężenie tebentafuspu w surowicy w czasie; ○ ocena jakości życia (ang. health-related quality of life, HRQoL) przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D, 5L i EORTC QLQ-C30 - zmiana od wartości początkowych; ○ ocena tworzenia się przeciwciał skierowanych przeciwko tebentafuspowi; • dodatkowe: ○ ocena potencjalnych markerów skuteczności tebentafuspu (m.in. ekspresji gp100, HLA-DR, PD-L1, ocena stanu aktywacji limfocytów, naciekania komórek supresorowych pochodzenia szpikowego i innych immunomarkerów wykazujących działanie przeciwnowotworowe, ocenianych w biopsji guza); ○ zmiany poziomu cytokin, chemokin (np. CXCL9, CXCL10, HGF, IL-1R i MCP-1) w surowicy lub innych analitów w odpowiedzi na leczenie; ○ czas trwania leczenia i odpowiedzi po początkowej ocenie choroby progresywnej na podstawie RECIST v1.1; ○ PFS 2, definiowane jako czas od randomizacji do kolejnej progresji choroby lub zgonu po początkowej ocenie choroby progresywnej na podstawie RECIST v1.1; ○ hospitalizacje, zużycie przyjmowanych jednocześnie leków, procedury medyczne i inne pomiary zużycia zasobów ochrony zdrowia.	AOTMiT: IIA Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego (wyjątek „zasłepienie badaczy i pacjentów”).

IMCgp100-202	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie udzielania świadomej zgody na udział w badaniu; • zdolność zrozumienia i wyrażenia świadomej zgody przed rozpoczęciem jakiegokolwiek procedury w badaniu; • przerzutowy UM potwierdzony badaniem histologicznym lub cytologicznym; • spełnione kryteria w zakresie wcześniejszego leczenia: ◦ bez wcześniejszej terapii systemowej choroby przerzutowej lub zaawansowanej, w tym chemioterapii, immunoterapii lub leczenia celowanego; ◦ bez wcześniejszego leczenia miejscowego ukierunkowanego na wątrobę, w tym bez chemioterapii, radioterapii lub embolizacji; ◦ dozwolona wcześniejsza operacyjna resekcja choroby oligometastatycznej; ◦ dozwolona wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, pod warunkiem, że została podana w warunkach leczniczych pacjentom z chorobą miejscową. Pacjenci, w ramach leczenia wybranego przez badacza, nie mogą ponownie otrzymywać leku podawanego wcześniej w postaci terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej. Ponadto pacjenci, którzy w ramach wcześniejszej terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej przyjmowali niwolumab, nie mogli otrzymywać pembrolizumabu jako leczenia z wyboru badacza; • dodatni wynik HLA-A*02:01 oznaczony centralnie; • szacowana przez badacza oczekiwana długość życia wynosząca > 3 miesięcy;	• wyniki badań laboratoryjnych wykraczające poza zakres, w tym: ◦ kreatynina w surowicy $> 1,5 \times \text{ULN}$ i/lub klirens kreatyniny (obliczony przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta) $< 50 \text{ mL/minutę}$; ◦ bilirubina całkowita $> 1,5 \times \text{ULN}$, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta wykluczanych, jeżeli bilirubina całkowita $> 3,0 \times \text{ULN}$ lub bilirubina bezpośrednia $> 1,5 \times \text{ULN}$; ◦ aminotransferaza alaninowa $> 3 \times \text{ULN}$; ◦ aminotransferaza asparaginianowa $> 3 \times \text{ULN}$; ◦ bezwzględna liczba neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$; ◦ bezwzględna liczba limfocytów $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$; ◦ liczba płytek $< 75 \times 10^9/\text{L}$; ◦ hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$; • historia ciężkich reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja) na inne leki biologiczne lub przeciwciała monoklonalne; • klinicznie istotna choroba serca lub zaburzenia czynności serca, z uwzględnieniem wszystkich poniższych: ◦ klinicznie istotna lub niekontrolowana choroba serca, taka jak zastoinowa niewydolność serca (skala New York Heart Association - stopień ≥ 2), niekontrolowane nadciśnienie lub klinicznie istotna arytmia aktualnie wymagająca leczenia; ◦ QTcF > 470 msec podczas przesiewowego elektrokardiogramu (EKG) lub zespół wydłużonego odstępu QT; WAŻNE: jeżeli początkowy automatyczny pomiar podczas badania przesiewowego wskazuje na przedział QTcF > 470 msec, w celu określenia, czy pacjent kwalifikuje się do badania, konieczne jest dokonanie ręcznego pomiaru średniego QTcF, na podstawie przynajmniej 3 badań EKG wykonanych w krótkim przedziale czasu (tj. w ciągu 30 minut) przez wykwalifikowanego pracownika medycznego; ◦ ostry zawał serca lub dławica piersiowa niestabilna, które wystąpiły < 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • obecność objawowych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub przerzuty do OUN wymagające podania kortykosteroidów w okresie 3 tygodni przed pierwszym dniem badania; pacjenci z przerzutami do mózgu mogą być zakwalifikowani, jeżeli zmiany leczono miejscowo, a w badaniu MRI przed podaniem pierwszej dawki badanego leku nie zidentyfikowano dowodów na progresję w ciągu ostatnich 4 tygodni; • aktywna infekcja wymagająca ogólnoustrojowej antybiotykoaterapii; pacjenci wymagający ogólnoustrojowej antybiotykoaterapii z powodu infekcji, muszą zakończyć leczenie przynajmniej tydzień przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; • znana historia zakażenia wirusem HIV; testowanie w kierunku wirusa HIV nie jest wymagane, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych; • aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C zgodnie z protokołem; testowanie w kierunku WZW B lub WZW C nie jest wymagane, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych i u pacjenta nie występowało WZW B i WZW C w przeszłości; • obecność innej choroby złośliwej niż leczona w badaniu; wyjątki stanowią: choroby złośliwe leczone z intencją wyleczenia w przypadku których nie odnotowano wznowy w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, całkowicie usunięty rak podstawnomórkowy lub kolczystokomórkowy, wszystkie choroby złośliwe uznawane za indolentne i które nigdy nie wymagały leczenia, całkowicie usunięty każdy rodzaj raka <i>in situ</i>; • każdy stan chorobowy, który w ocenie badacza lub sponsora, może uniemożliwić pacjentowi udział w badaniu ze względu na bezpieczeństwo, zgodność z procedurami badania klinicznego lub interpretację wyników badania; • pacjenci otrzymujący ogólnoustrojowe leczenie steroidowe lub jakąkolwiek dawkę leczenia immunosupresyjnego (wymienione terapie mogą zakłócać mechanizm działania badanego leku); miejscowe terapie steroidowe (np. uszu, oczu, leki stosowane wewnątrzstawowo lub inhalowane) są akceptowane; • niedoczynność kory nadnerczy w wywiadzie; • śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie;

IMCgp100-202	
• stan sprawności pacjenta wynoszący 0 lub 1 według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) podczas badania przesiewowego; • pacjenci ze zmianami mierzalnymi lub niemierzalnymi według kryteriów RECIST v.1.1; • inne istotne uwarunkowania medyczne muszą być, w opinii badacza, stabilne oraz pod kontrolą przynajmniej przez 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku.	• przebyte zapalenie płuc wymagające leczenia kortykosteroidami lub zapalenie płuc obecnie; • przebyte wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba zapalna jelit; • poważna operacja w ciągu 2 tygodni od pierwszej dawki badanego leku (minimalnie inwazyjne procedury takie jak: bronchoskopia, biopsja guza, założenie cewnika do żyły centralnej i sondy żołądkowej nie są uznawane za poważne operacje i nie stanowią kryterium wykluczenia); • radioterapia w ciągu 2 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej w ograniczonym zakresie np. w leczeniu bólu kości lub bólu ogniskowanego w miejscu guza; • stosowanie czynników wzrostu stymulujących tworzenie kolonii krwiotwórczych (np. G-CSF, GM-CSF, M-CSF) $\leq$ 2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku; lek stymulujący erytropoezę jest dozwolony, o ile jego przyjmowanie rozpoczęto przynajmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku a pacjent nie jest zależny od przetoczeń czerwonych krwinek; • ciężarne, kobiety, które planują zajść w ciążę oraz kobiety w okresie laktacji; • kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z partnerem niepoddanym zabiegowi sterylizacji, zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizycznie zdolne do zajścia w ciążę, o ile nie stosują wysoce skutecznej antykoncepcji podczas badanego leczenia oraz nie zgodzą się na jej stosowanie 6 miesięcy po ostatniej dawce badanego produktu; po tym okresie rezygnacja z antykoncepcji powinna być omówiona z odpowiedzialnym lekarzem; • mężczyźni uczestniczący w badaniu muszą być poddani sterylizacji lub stosować 2 metody antykoncepcji od włączenia do badania do upływu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku; • pacjenci przebywający w placówce z nakazu urzędowego lub sądowego; • pacjenci spokrewnieni z badaczem, współbadaczem, asystentem badawczym, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym pracownikiem bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie badania; • występowanie przeciwwskazań do przyjmowania leków podawanych z wyboru badacza (dakarbazyna, ipilimumab i pembrolizumab) zgodnie z ulotką; pacjent może mieć przeciwwskazania do stosowania 1 lub 2 leków jeżeli jest kandydatem do leczenia przynajmniej 1 lekiem z wyboru badacza i spełnia wszystkie pozostałe kryteria.
Komentarz:	
AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i>); BOR = najlepsza całkowita odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>); CR - całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>); CXCL# - motyw ligandu chemokiny (ang. <i>motif chemokine ligand</i>); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>); ECOG - <i>The Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EKG - elektrokardiogram; EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D,5L = EuroQoL-5 - skala pomiaru ciężkości choroby w 5 wymiarach i na 5 poziomach; gp100 - glikoproteina 100 (ang. <i>glycoprotein 100</i>); HGF - czynnik wzrostu hepatocytów (ang. <i>hepatocyte growth factor</i>); HLA-A*02:01 - ludzki antygen leukocytarny-A*02:01 (ang. <i>human leukocyte antigen-A*02:01</i>); HLA-DR - izotyp DR ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. <i>human leukocyte antigen-DR isotype</i>); HRQoL - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>); IL-1R - receptor alfa interleukiny 1 (ang. <i>interleukin 1 receptor alpha</i>); MCP-1 - białko chemotaktyczne monocytów 1 (ang. <i>monocyte chemoattractant protein 1</i>); OS - całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>); OUN - ośrodkowy układ nerwowy; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>); PFS2 - druga progresja choroby (ang. <i>second disease progression</i>); QLQ-C30 - kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Quality of life Questionnaire-Core 30</i>); QTcF - odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia (ang. <i>QT interval corrected by Fridericia's formula</i>); RECIST - kryteria oceny odpowiedzi dla guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>); SD - stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>); ULN - górna granica normy (ang. <i>the upper limit of the normal range</i>); UM - czerniak błony naczyniowej oka (ang. <i>uveal melanoma</i>). * Na etapie C1D1 (ang. <i>cycle 1 day 1</i>) pacjenci otrzymywali 20 µg, C1D8 - 30 µg, a od etapu C1D15 - pacjenci otrzymywali zwiększoną dawkę 68 µg; ** wszyscy pacjenci randomizowani do ramienia 2 otrzymywali 1 z 3 leków wybranych przez badacza: dakarbazynę w standardowej dawce dla UM 1000 mg/m² podawaną 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu; ipilimumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania w nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniaku w wysokości 3 mg/kg 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu do maksymalnie 4 dawek lub pembrolizumab w zatwierdzonym schemacie dawkowania w wysokości 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg lub 200 mg w podaniu dożylnym, tam gdzie taki sposób podania był lokalnie zatwierdzony, 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Wybór preferowanego leku został dokonany przed randomizacją.	

Tab. 56. Krytyczna ocena badania raportu CADTH.

Raport CADTH					
Metoda badania	Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Włączone badania	Ocena jakości wg AMSTAR 2
przegląd systematyczny dla TEB (vs IPI, IPI+NIV, NIV, PEM) i uMAIC (vs IPI+NIV)	Dorośli pacjenci z dodatnim HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym UM	Interwencja: roztwór tebentafuspu (100 mcg/0,5 ml) podawanego w infuzji dożylniej komparatory: ipilimumab+niwolumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab (w MAIC IPI+NIV)	Opublikowane i nieopublikowane badania kliniczne fazy III i IV z randomizacją	badanie IMCgp100-202 (dotyczy przeglądu dla TEB; pominięto tutaj badania uwzględnione w MAIC nie dotyczącym analizowanego w niniejszej analizie klinicznej problemu decyzyjnego)	oceniona jako umiarkowana pomimo braku częściowego spełnienia punktu 2 dotyczącego zarejestrowanego protokołu, w związku z tym, że CADTH przeprowadza raporty według ustalonych zasad
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Oceniane punkty końcowe			
MEDLINE All (1946-) via Ovid i Embase (1974-) via Ovid oraz rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov, ICTRP, HCCTD i EUCTR; wstępne wyszukiwanie zakończono 18 maja 2022 r. regularne aktualizowano (co 2 tyg.) wyszukiwanie do czasu spotkania pERC CADTH 9 listopada 2022 r.; szara literatura została zidentyfikowana poprzez przeszukanie odpowiednich stron internetowych z listy kontrolnej Grey Matters*; przeszukiwano strony internetowe agencji regulacyjnych (FDA i EMA); do wyszukiwania dodatkowych materiałów internetowych wykorzystano wyszukiwarkę Google; ponadto skontaktowano się z producentem leku w celu uzyskania informacji dotyczących niepublikowanych badań		Skuteczność: • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • jakość życia (HRQoL) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) • wskaźnik kontroli choroby (DCR) • najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane (AE) • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) • wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (WDAE) • śmiertelność istotne zdarzenia niepożądane (AE) obejmują zespół uwalniania cytokin (np. gorączkę, niedociśnienie, niedotlenienie, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie, dreszcze, ból głowy) i zdarzenia niepożądane skórne			
Komentarz:					
clinicaltrials.gov - rejestr <i>the US National Institutes of Health's</i>; EUCTR - <i>the European Union Clinical Trials Register</i>; HCCTD - <i>Health Canada's Clinical Trials Database</i>; ICTRP - <i>WHO's International Clinical Trials Registry Platform</i>; pERC - <i>Pan-Kanadyjska Komisja Ekspertów ds. Przeglądu Leków Onkologicznych</i> (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Committee</i>); uMAIC - <i>niezakotwiczone porównanie pośrednie skorygowane o dopasowanie</i> (ang. <i>unanchored matching-adjusted indirect comparison</i>); * A Practical Tool For Searching Health-Related Grey Literature checklist (Grey matters: a practical tool for searching health-related grey literature. Ottawa (ON): CADTH; 2019: https://www.cadth.ca/grey-matters. Accessed 2022 Jul 07.); ** 2 recenzentów klinicznych CADTH niezależnie wybrało badania do włączenia do przeglądu na					

podstawie tytułów i streszczeń, zgodnie z ustalonym protokołem; uzyskano pełne teksty artykułów ze wszystkich cytowań uznanych za potencjalnie istotne przez co najmniej jednego recenzenta; recenzenci niezależnie dokonali ostatecznego wyboru badań do włączenia do przeglądu, a różnice zostały rozwiązane w drodze dyskusji.

Tab. 57. Krytyczna ocena badania opracowania Lanzafame 2026.

Opracowanie Lanzafame 2026					
Metoda badania	Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Włączone badania	Ocena jakości wg AMSTAR 2
przegląd systematyczny	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem błony naczyniowej oka	Interwencja: leczenie farmakologiczne (patrz cel badania w tabeli powyżej); komparator: różne podejścia terapeutyczne, w tym chemioterapię, immunoterapię, ADC i przeciwciała bispecyficzne	Pełnotekstowe badania kliniczne, prospektywne i retrospektywne	Hassel 2023 (pominięto tutaj badania uwzględnione w MAIC nie dotyczącym analizowanego w niniejszej analizie klinicznej problemu decyzyjnego)	krytycznie niska
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Oceniane punkty końcowe			
MEDLINE, the Cochrane Database i EMBASE (brak danych dotyczących daty odcięcia)		toksyczność i bezpieczeństwo			
Komentarz:					
-					

Tab. 58. Krytyczna ocena badania opracowania Kleinrok 2026.

Opracowanie Kleinrok 2026					
Metoda badania	Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Włączone badania	Ocena jakości wg AMSTAR 2
przegląd systematyczny (synteza opisowa ze względu na znaczną heterogeniczność)	Dorośli (≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym mUM	Każde badanie kliniczne lub analiza z udziałem BTCE	Badania interwencyjne (fazy I-III), retrospektywne badania kohortowe (np. analiza pacjentów leczonych jedną	Hassel 2023 i Nathan 2021 (pominięto tutaj badania uwzględnione w MAIC nie dotyczącym analizowanego w	krytycznie niska

		(np. tebentafusp), ACT (np. TIL, CAR-T i TCR-T) oraz terapii dożylnych	terapią w jednym ośrodku) lub serie przypadków (≥3 pacjentów).*	niniejszej analizie klinicznej problemu decyzyjnego)	
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Oceniane punkty końcowe			
PubMed/MEDLINE, Scopus i Europe PMC (od 1 stycznia 2010 do 31 maja 2025)		Raporty dotyczące skuteczności klinicznej (np. obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), przeżycie bez progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS)) lub bezpieczeństwa (działania niepożądane (AE) stopnia ≥3)			
Komentarz:					
* wykluczano badania przedkliniczne/in vitro/wyłącznie na zwierzętach, recenzje, artykuły redakcyjne, komentarze, protokoły i badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów ICI w monoterapii.					

Tab. 59. Krytyczna ocena badania EURACAN (van der Kooij 2025).

EURACAN (van der Kooij 2025)				
Metoda badania (rodzaj)	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (w tym liczebność)	Czas obserwacji	Interwencje
retrospektywne badanie wieloośrodkowe, jednoramienne - program wczesnego dostępu do leku	4 ośrodki: Francja (Paryż), Holandia (Lejda), Polska (Warszawa), Belgia (Bruksela)	pacjenci z mUM, z dodatnim wynikiem testu HLA-A*02:01 leczeni tebentafusepm; 175* (w tym 127 w pierwszej linii leczenia)	leczenie rozpoczęte między majem 2021 a majem 2023 roku, mediana obserwacji 19,0 (zakres 1-42) m-ca	tebentafusp, N=175 (w tym 127 w pierwszej linii leczenia)
Ocena jakości badania wg Cochrane	Punkty końcowe			
7/9 punktów, obniżona jedynie ze względu na retrospektywny charakter badania i brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno	• PFS i OS • wskaźniki odpowiedzi BOR (CR, PR, SD, PD, korzyść kliniczna, tj. CR+PR+SD) • zdarzenia niepożądane			
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia	
• histologicznie potwierdzony mUM, • dodatni wynik testu HLA-A*02:01, • otrzymanie co najmniej jedną dawkę tebentafuspu**, • z dostępną oceną odpowiedzi radiologicznej po około 3 miesiącach			• brak (niespełnianie kryteriów włączenia)	
Komentarz:				

EURACAN (van der Kooij 2025)

* w programie wczesnego dostępu do leku tebentafusp u pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka w czterech ośrodków eksperckich EURACAN wzięło udział łącznie 182 pacjentów, jednak 7 pacjentów (3,8%) nigdy nie rozpoczęło leczenia tebentafusem, prawdopodobnie z powodu szybkiej progresji choroby; ** leczenie tebentafusem rozpoczęto w ramach programu wczesnego dostępu w okresie od maja 2021 r. do maja 2023 r. w czterech ośrodkach należących do sieci EURACAN.

13.6 Refundowane technologie medyczne

Tab. 60. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna - grupa limitowa (załącznik)	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	D Ś
Tebentafusum - 1304.0, Tebentafusp (B.163.FM.)	Kimmtrak, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 µg/0,5 ml	1 fiol. po 0,5 ml	05056416800 036	43074, 00	46519, 92	48679, 92	48679, 92	bezpłatny	0

CHB - cena hurtowa brutto; CZN - cena zbytu netto; DŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; PO - poziom odpłatności; UCZ - urzędowa cena zbytu; WLF - wysokość limitu finansowania.

Tab. 61. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	D Ś
Dacarbazinum - 1012.0, Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	059099910 29500	168,00	181, 44	192, 33	183, 16	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	059099910 29807	160,00	172, 80	183, 17	183, 16	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	059099910 29609	320,00	345, 60	366, 34	366, 32	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	059099910 29708	80,00	86,4 0	91,5 8	91,5 8	bezpłatny	0
Carboplatinum - 1005.0, Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990 816194	238,00	257, 04	272, 46	272, 46	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990 816163	37,00	39,9 6	42,3 6	42,3 6	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990 816170	94,50	102, 06	108, 18	108, 18	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990 816156	16,90	18,2 5	19,3 4	16,3 5	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990 816187	158,00	170, 64	180, 88	180, 88	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990 450015	22,80	24,6 2	26,1 0	16,3 5	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990 450022	42,00	45,3 6	48,0 8	48,0 8	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990 450039	128,50	138, 78	147, 11	147, 11	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990 662753	171,00	184, 68	195, 76	195, 76	bezpłatny	0

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	D Ś
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990 776733	42,00	45,3 6	48,0 8	48,0 8	bezpl atny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990 776740	128,50	138, 78	147, 11	147, 11	bezpl atny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 776726	22,50	24,3 0	25,7 6	16,3 5	bezpl atny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990 851058	171,00	184, 68	195, 76	195, 76	bezpl atny	0
Cisplatinum - 1008.0, Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990 958535	126,00	136, 08	144, 24	66,4 0	bezpl atny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 958481	12,60	13,6 1	14,4 3	6,64	bezpl atny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990 958504	63,00	68,0 4	72,1 2	33,2 0	bezpl atny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990 838745	8,00	8,64	9,18	6,64	bezpl atny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990 894772	58,00	62,6 4	66,4 0	66,4 0	bezpl atny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990 838769	39,00	42,1 2	44,6 5	33,2 0	bezpl atny	0
Cyclophosphamidum - 1010.1, Cyclophosphamidum inj.	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	076224361 13142	38,16	41,2 1	43,6 9	43,6 8	bezpl atny	0
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	076224361 13159	76,32	82,4 3	87,3 7	87,3 6	bezpl atny	0
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	076224361 13135	19,08	20,6 1	21,8 4	21,8 4	bezpl atny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990 241019	50,89	54,9 6	58,2 6	43,6 8	bezpl atny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990 240913	13,50	14,5 8	15,4 5	8,74	bezpl atny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990 240814	67,15	72,5 2	76,8 7	76,8 7	bezpl atny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 640188	1011.1, Cytarabinu m	8,42	8,84	8,84	bezpl atny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 81216	1011.1, Cytarabinu m	42,1 2	44,2 3	44,2 3	bezpl atny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990 81223	1011.1, Cytarabinu m	84,2 4	88,4 5	88,4 5	bezpl atny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990 624935	1011.1, Cytarabinu m	168, 48	176, 90	176, 90	bezpl atny	0

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	D Ś
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990 314614	1011.1, Cytarabinu m	83,1 6	87,3 2	87,3 2	bezpl atny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	059099901 54715	1011.1, Cytarabinu m	11,0 3	11,5 8	11,5 8	bezpl atny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990 314515	1011.1, Cytarabinu m	41,7 7	43,8 6	43,8 6	bezpl atny	0
Doxorubicini hydrochloridum / doxorubicinum- 1014.1, Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990 614844	211,48	228, 40	242, 10	242, 08	bezpl atny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990 429028	52,87	57,1 0	60,5 2	60,5 2	bezpl atny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 429011	10,57	11,4 2	12,1 0	12,1 0	bezpl atny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990 614837	105,74	114, 20	121, 05	121, 04	bezpl atny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990 851409	211,48	228, 40	242, 10	242, 08	bezpl atny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 851386	10,57	11,4 2	12,1 0	12,1 0	bezpl atny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	059099911 41882	105,74	114, 20	121, 05	121, 04	bezpl atny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990 851393	52,87	57,1 0	60,5 2	60,5 2	bezpl atny	0
Etoposidum - 1016.0, Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 776214	20,92	22,5 9	23,9 5	23,9 5	bezpl atny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2,5 ml	05909990 776016	5,23	5,65	6,19	6,19	bezpl atny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990 776313	41,85	45,2 0	47,9 1	47,9 1	bezpl atny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 776115	10,46	11,3 0	11,9 8	11,9 8	bezpl atny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	059099912 33297	46,50	50,2 2	53,2 3	24,7 6	bezpl atny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	059099912 33303	93,00	100, 44	106, 47	49,5 2	bezpl atny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	059099911 98121	23,25	25,1 1	26,6 2	12,3 8	bezpl atny	0
Ifosfamidum - 1023.0, Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990 241118	111,50	120, 42	127, 65	115, 34	bezpl atny	0
	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990 241217	201,50	217, 62	230, 68	230, 68	bezpl atny	0
Vincristini sulfas - 1041.0, Vincristinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990 669493	33,23	35,8 9	38,0 4	30,6 0	bezpl atny	0

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	D Ś
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990 669523	133,64	144,33	152,99	152,99	bezpl atny	0
Vinorelbinum - 1042.2, Vinorelbinum p.o.	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990 945016	156,81	169,35	179,52	129,25	bezpl atny	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990 945115	235,21	254,03	269,27	193,88	bezpl atny	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990 573325	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpl atny	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990 573349	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	bezpl atny	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990 668045	30,00	32,40	34,34	22,90	bezpl atny	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990 668052	150,00	162,00	171,72	114,50	bezpl atny	0
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	059099913 14439	20,00	21,60	22,90	22,90	bezpl atny	0
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	059099913 14446	100,00	108,00	114,48	114,48	bezpl atny	0
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	04037353 020092	116,40	125,71	133,25	129,25	bezpl atny	0
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	04037353 020085	174,60	188,57	199,89	193,88	bezpl atny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	059099914 02365	112,91	121,94	129,25	129,25	bezpl atny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	059099914 02389	169,36	182,91	193,88	193,88	bezpl atny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 szt.	059099914 02402	451,63	487,76	517,03	517,01	bezpl atny	0

* finansowanie temozolomidum dotyczy tylko chorób oznaczonych kodami C69.2 (siatkówka) i C69.6 (oczodół) i to u dzieci do 18 roku życia; CHB - cena hurtowa brutto; CZN - cena zbytu netto; DŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; PO - poziom odpłatności; UCZ - urzędowa cena zbytu; WLF - wysokość limitu finansowania.

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 62. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1, 4.1.1, 7.3	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1, 4.1.1, 7.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 4.1.1, 7.1	Tak
	metodyki badań?	3.1, 4.1.1, 7.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2, 4.1, 7	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2, 4.1, 7	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.3	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3, 7.1	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4, 7.3	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 7.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5, 7.1	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6, 7.1	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1, 7.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7.4	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7, 8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Lokalizacja czerniaka oka u dorosłych chorych w Polsce w latach 2010-2017 (Nowak 2022).....	20
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla tebentafuspu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	42
Rys. 3. Schemat zwiększania dawki tebentafuspu w badaniu IMCgp100-202.	44
Rys. 4. Projekt badania IMCgp100-202 (Nathan 2021).....	44
Rys. 5. Schemat analiz okresowych przewidzianych w badaniu IMCgp100-202.	45
Rys. 6. Chorzy, którzy przegrali badanie lub leczenie w badaniu IMCgp100-202 (OR).....	59
Rys. 7. Chorzy, którzy przegrali badanie lub leczenie w badaniu IMCgp100-202 (RD).....	60
Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.	69
Rys. 9. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu IMCgp100-202 - dane dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (raport EMA).....	70
Rys. 10. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	70
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OR) - data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).....	71
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Przeżycie całkowite (RD) - data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).....	72
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OR) - data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.).....	73
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (RD) - data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 mies.).....	73
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OR) - data odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.).....	74
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (RD) - data odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana obserwacji 43,3 mies.).....	75
Rys. 17. OS od początku zmiany leczenia u pacjentów, którzy zmienili leczenie na TEB (z grupy kontrolnej) w badaniu IMCgp100-202- wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	75
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola - podgrupa DAK. Przeżycie całkowite (OR).	76
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola - podgrupa DAK. Przeżycie całkowite (RD).	77
Rys. 20. Analiza OS w poszczególnych podgrupach pacjentów w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).....	77
Rys. 21. Analiza OS w poszczególnych podgrupach pacjentów w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).....	78
Rys. 22. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego po 100. dniu u chorych z BOR w postaci PR lub SD* - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.	79

Rys. 23. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego po 100. dniu u chorych z BOR w postaci PD* - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	80
Rys. 24. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia całkowitego po 100. dniu u chorych z BOR w postaci CR/PR lub SD* - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	81
Rys. 25. Krzywe Kaplana-Meiera u pacjentów ze zmienioną masą guza przed 100. dniem terapii w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	83
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Chorzy ze zmienioną masą guza - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie całkowite (OR).	84
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Chorzy ze zmienioną masą guza - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie całkowite (RD).	85
Rys. 28. Oszacowania wg Simon-Makuch, dotyczące przeżycia całkowitego u pacjentów przyjmujących tebentafusp w zależności od obecności przeciwciał anty-tebentafusp - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	86
Rys. 29. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu IMCgp100-202 - dane dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	88
Rys. 30. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu IMCgp100-202 - dane dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.; dane wewnętrzne Wnioskodawcy - eGVD).	88
Rys. 31. Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od progresji w badaniu IMCgp100-202 - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	89
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie wolne od progresji (OR).	89
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie wolne od progresji (RD).	90
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - dane dla mediany czasu obserwacji 11,2 mies. Druga progresja choroby (OR).	91
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - dane dla mediany czasu obserwacji 11,2 mies. Druga progresja choroby (RD).	91
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (OR) - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.	95
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (RD) - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r.	96
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (OR) - wyniki dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.	97
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (RD) - wyniki dla daty odcięcia 12 sierpnia 2021 r.	98
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (OR) - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	99
Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Wskaźniki odpowiedzi i kontroli choroby (RD) - wyniki dla daty odcięcia 3 lipca 2023 r.	100

Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Jakość życia - EQ-5D-5L (MD).	101
Rys. 43. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia w populacji ITT (raport CADTH).	102
Rys. 44. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 w domenie dotyczącej zmęczenia w populacji ITT (raport CADTH).	103
Rys. 45. Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po początkowych dawkach tebentafuspu.	108
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	109
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	109
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.	110
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 03.07.2023 - mediana czasu obserwacji 43,3 mies.	110
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.1 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	114
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.2 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	115
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.3 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	116
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.1 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	117
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.2 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	118
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz.3 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.).	119
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).	120
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).	120
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.1 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	124

Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.2 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	125
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.3 (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	126
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.1 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	127
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.2 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	128
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem cz.3 (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	129
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (OR) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).	130
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (RD) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).	131
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (OR) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	133
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (RD) - data odcięcia 13.10.2020 - mediana czasu obserwacji 14,1 mies.	133
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (OR) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).	133
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (RD) - data odcięcia 03.07.2023 (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).	134
Rys. 70. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EURACAN w zależności od wcześniejszych linii leczenia - krzywe Kaplana-Meiera (KM).	140
Rys. 71. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EURACAN w zależności od wcześniejszych linii leczenia - krzywe Kaplana-Meiera (KM).	141
Rys. 72. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerwania leczenia w populacji ITT dla DCO sierpień 2021 r. (po lewej IC, po prawej tebentafusp).	150

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Szacowana zapadalność oraz 2-, 3- i 5-letnie występowanie czerniaka błony naczyniowej oka w Europie (Virgili 2007).	15
Tab. 3. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe oka (C69) w Polsce w 2023 r. (KRN raporty).....	18
Tab. 4. Zachorowalność na czerniaka gałki ocznej wśród dorosłych Polaków w latach 2010-2017 (Nowak 2022).	19
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), data odcięcia 06.03.2026 r.	24
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), data odcięcia 06.03.2026 r.	25
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , data odcięcia 06.03.2026 r.	25
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , data odcięcia 06.03.2026 r.	25
Tab. 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	30
Tab. 10. Kryteria włączenia badań do odnalezionych opracowań wtórnych.	32
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	34
Tab. 12. Raport CADTH - wyniki oceny skuteczności.	37
Tab. 13. Raport CADTH - wyniki oceny bezpieczeństwa.	38
Tab. 14. Raport Lanzaforme 2026 i Kleinrok 2026 - wyniki dla TEB z badania IMCgp100-202.	39
Tab. 15. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	48
Tab. 16. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	48
Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	49
Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	50
Tab. 19. Charakterystyka pacjentów w badaniu IMCgp100-202.	54
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych w badaniu IMCgp100-202 włączonym do analizy.	55
Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu IMCgp100-202.	57
Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania IMCgp100-202.	58
Tab. 23. Chorzy, którzy przerwali badanie lub leczenie w badaniu IMCgp100-202.	59
Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 06.03.2026 r.	61
Tab. 25. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 06.03.2026 r.	61

Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 [12,7; 15,6] mies.).	63
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia 12 sierpnia 2021 r. (mediana czasu obserwacji 22,4 [95%CI: 20,7; 24,0] mies.).	64
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia 3 lipca 2023 r. (minimalna obserwacja 36 mies., mediana obserwacji 43,3 mies.).	65
Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IMCgp100-202 w populacji ITT - data odcięcia kwiecień 2024 r. (mediana obserwacji 50,6 mies.) (NICE CP).	66
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Przeżycie całkowite (OS).	68
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola - podgrupa DAK, wyniki. Przeżycie całkowite (OS).	76
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Chorzy ze zmienioną masą guza - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie całkowite (OS).	82
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - wyniki dla daty odcięcia 13 października 2020 r. (mediana czasu obserwacji 14,1 mies.). Przeżycie wolne od progresji (PFS).	87
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola - dane dla mediany czasu obserwacji 11,2 mies. Druga progresja choroby (PFS2).	90
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Najlepsza odpowiedź całkowita (BOR).	94
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Jakość życia - EQ-5D-5L.	101
Tab. 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202.	105
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	107
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	112
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.	122
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.	132
Tab. 42. Opis włączonych badań RWE.	137
Tab. 43. Opis włączonych badań RWE cd.	137
Tab. 44. Opis włączonych badań RWE cd.*	138
Tab. 45. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali NICE.	139
Tab. 46. Charakterystyka populacji w badaniu EURACAN w pierwszej linii leczenia.*	139
Tab. 47. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tebentafusp.	143
Tab. 48. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących tebentafusp.	145
Tab. 49. Wyniki analizy skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola.	162

Tab. 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202: TEB vs Kontrola.....	168
Tab. 51. Wyniki analizy efektywności praktycznej w badaniu EURCAN: TEB.	171
Tab. 52. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	174
Tab. 53. Spis badań włączonych do przeglądu.....	180
Tab. 54. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.....	181
Tab. 55. Krytyczna ocena badania IMCgp100-202.	187
Tab. 56. Krytyczna ocena badania raportu CADTH.....	190
Tab. 57. Krytyczna ocena badania opracowania Lanza fame 2026.	191
Tab. 58. Krytyczna ocena badania opracowania Kleinrok 2026.	191
Tab. 59. Krytyczna ocena badania EURACAN (van der Kooij 2025).	192
Tab. 60. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).	194
Tab. 61. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).	194
Tab. 62. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	198

Bibliografia

- Alfaar 2021** Alfaar AS, Saad A, Wiedemann P, Rehak M. The epidemiology of uveal melanoma in Germany: a nationwide report of incidence and survival between 2009 and 2015. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 May;260(5):1723-1731. doi: 10.1007/s00417-021-05317-7. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34605956; PMCID: PMC9007804.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2026.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 05.06.2022 r.].
- Baily 2018** Baily C, O'Neill V, Dunne M, Cunningham M, Gullo G, Kennedy S, Walsh PM, Deady S, Horgan N. Uveal Melanoma in Ireland. *Ocul Oncol Pathol*. 2019 Apr;5(3):195-204. doi: 10.1159/000492391. Epub 2018 Sep 13. PMID: 31049328; PMCID: PMC6489068.
- Bergman 2002** Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Ringborg U, Lundell G, Ragnarsson-Olding B. Incidence of uveal melanoma in Sweden from 1960 to 1998. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Aug;43(8):2579-83. PMID: 12147588.
- Buyse 2007** Buyse M, Burzykowski T, Carroll K i wsp. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-5224.
- CCA 2024** Weis 2024, et al. Management of Uveal Melanoma: Updated Cancer Care Alberta Clinical Practice Guideline. *Curr. Oncol*. 2024, 31(1), 24-41; <https://doi.org/10.3390/currncol31010002>.
- CRS 2019** NHS digital. National statistics. Cancer Registration Statistics, England 2019. 21 Oct 2021. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-registration-statistics/england-2019> [dostęp 16.05.2022 r.].
- EDF/EADO/EORTC 2024** Garbe C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *European Journal of Cancer* 2025;215:115-153.
- EURACAN 2025** van der Kooij MK, et al. Real-life data on tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients from four EURACAN Expert Centres. *Eur J Cancer*. 2025 Sep 9;227:115634. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115634. Epub 2025 Jul 10. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115634
- Gatta 2011** Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R; RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511. doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22033323.
- Hassel 2023** Hassel, J. C., et al. (2023). "Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma." *New England Journal of Medicine* 389(24): 2256-2266.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Hodi 2010** Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ip ilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.

Hodi 2016 Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of immune- related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1510-7

Immunocore Immunocore. News Release Details. European Commission Approves KIMMTRAK® (tebentafusp) for the treatment of unresectable or metastatic uveal melanoma. 4 April 2022. <https://ir.immunocore.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-kimmtrakr-tebentafusp-treatment> [dostęp 09.06.2022 r.].

Isager 2005 Isager P, Østerlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, Storm HH. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005 Aug;12(4):223-32. doi: 10.1080/09286580591000836. PMID: 16033743.

Kantoff 2010 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND i wsp; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422.

Khoja 2019 Khoja L, Atenafu EG, Joshua AM, Suci S, Leyvraz S, Sato T, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1370-80.

Kimmtrak ChPL European Medicines Agency. Kimmtrak (tebentafusp). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 09.06.2022 r.].

KMO 2024 Rutkowski P, i in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka skóry 11.2024 r., Wersja 2. Krajowy Ośrodek Monitorujący, <https://kom.nio.gov.pl/czerniak-i-inne-nowotwory-skory> [dostęp 03.10.2025 r.].

Koomen 2010 Koomen ER, de Vries E, van Kempen LC, van Akkooi AC, Guchelaar HJ, Louwman MW, Nijsten T, Coebergh JW. Epidemiology of extracutaneous melanoma in the Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jun;19(6):1453-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1267. Epub 2010 May 25. PMID: 20501769.

Krantz 2017 Krantz BA, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clinical Ophthalmology* 2017;11 279-289.

KRN raporty Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 27.01.2026 r.]

Lee 2019 Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, Maus MV, Park JH, Mead E, Pavletic S, Go WY, Eldjerou L, Gardner RA, Frey N, Curran KJ, Peggs K, Pasquini M, DiPersio JF, van den Brink MRM, Komanduri KV, Grupp SA, Neelapu SS. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Apr;25(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30592986.

Lucena 2020 Lucena E, Goldemberg DC, Santos Thuler LC, de Melo AC. Epidemiology of uveal melanoma in Brazil. *Int J Retina Vitreous.* 2020 Nov 11;6(1):51. doi: 10.1186/s40942-020-00261-w.

Mallone 2012 Mallone S, De Vries E, Guzzo M, Midena E, Verne J, Coebergh JW, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Martinez R, Chirlaque MD, Navarro C, Virgili G; RARECARE WG. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer.* 2012 May;48(8):1167-75. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.004. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22119735.

Middleton 2015 Middleton M, Corrie P, Sznol M, Infante J, Mulatero C, Evans J, et al. A phase I/IIa study of IMCgp100: partial and complete durable responses with a novel

	first-in-class immunotherapy for advanced melanoma. American Academy for Cancer Research Annual Meeting, Philadelphia, PA. April 2015.
Middleton 2016	Middleton M, Corrie P, Sznol M, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of IMCgp100, a first-in-class soluble TCR-antiCD3 bispecific T cell redirector with solid tumour activity: results from the FIH study in melanoma. American Society for Clinical Oncology, 2016 Annual Meeting, Chicago, USA.
Nalagatla 2021	Nalagatla N, Davies R, Connolly J, Cauchi P, Chadha V. A National Audit of Uveal Melanoma Referrals in Scotland. Eye (Lond). 2022 Mar;36(3):649-650. doi: 10.1038/s41433-021-01407-2. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514901; PMCID: PMC7844773.
Nathan 2021	Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ, Ochsenreither S, Dummer R, Kirkwood JM, Joshua AM, Sacco JJ, Shoushtari AN, Orloff M, Piulats JM, Milhem M, Salama AKS, Curti B, Demidov L, Gastaud L, Mauch C, Yushak M, Carvajal RD, Hamid O, Abdullah SE, Holland C, Goodall H, Piperno-Neumann S; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. PMID: 34551229.
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma: Uveal. Version 1.2026.
NCI 2025	National Cancer Institute. Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated: May 16, 2025. https://www.cancer.gov/types/eye/hp/intraocular-melanoma-treatment-pdq#_146 [dostęp 03.10.2025 r.].
NICE 2022	National Institute for Health and Excellence (NICE). Appraisal consultation document. Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10428/documents/129 [dostęp: 12.07.2022 r.].
NICE CP 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers. 2021. Raport dostarczony przez Wnioskodawcę [dostęp: 22.07.2022 r.].
NICE final scope	National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma. Final scope. Appendix B. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope [dostęp 15.04.2022 r.].
Nowak 2022	Nowak MSz, Romanowska-Dixon B, Grabska-Liberek I, Żurek M. Incidence and survival of ocular melanoma in National Cancer Registry of Poland in 2010-2017. Adv Clin Exp Med. 2022 Mar 29. doi: 10.17219/acem/146581. Online ahead of print. https://mpz.mz.gov.pl/publikacje/choroby-oka-i-okolic/ [dostęp 16.05.2022 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 27.01.2026 r.].
OcuMel UK	OcuMel UK. About eye cancer. Uveal melanoma in the eye. https://www.ocumeluk.org/about-eye-cancer/uveal-melanoma-in-the-eye/ [dostęp: 15.04.2022 r.].
ONS	Cancer registration statistics, England 2017 Office of National Statistics-2017 Office of National Statistics (ONS) Cancer registration statistics, England 2017 dataset Available from: https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialc

are/conditionsanddiseases/datasets/cancerregistrationstatisticscancerregist
rationstatisticsengland Accessed Jan 2022.

Pelster 2021 Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm Phase II study. *J Clin Oncol.* 2021;39:599-607.

Petzold 2023 Petzold, A., et al. (2023). "Is tebentafusp superior to combined immune checkpoint blockade and other systemic treatments in metastatic Uveal melanoma? A comparative efficacy analysis with population adjustment." *Cancer Treatment Reviews* 115.

Piulats 2021 Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, Phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021;39:586-98.

Protokoły NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności i komunikaty. Leczenie Czerniaka Błony Naczyniowej Oka. Protokoły z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka. 07-04-2025, <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/leczenie-czerniaka-blony-naczyniowej-oka,228.html> [dostęp 27.01.2026 r.].

PTO 2022 Rutkowski P, Romanowska-Dixon B, Markiewicz A, et al. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka - zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72 (Ahead of print).

Radivoyevitch 2021 Radivoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Uveal melanoma: Long-term survival. *PLoS One.* 2021 May 18;16(5):e0250939. doi: 10.1371/journal.pone.0250939. eCollection 2021.

Rantala 2022 Rantala ES, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier, *Progress in Retinal and Eye Research* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041>.

Raport EMA European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 06.07.2022 r.]

RARECARENet RARECARENet – Information Network on Rare Cancers. List of Rare Cancers. <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/rarecarenet/index.php/cancerlist> [dostęp 07.06.2022 r.].

Robert 2011 Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.

Rodrigues 2025 Rodrigues M, et al. 164P Real-world study on tebentafusp use in metastatic uveal melanoma in France: interim analysis of the PRIMUM.0 study. DOI:10.1016/j.iotech.2025.101247

Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.

Rutkowski 2016 Rutkowski P. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2016; 66; 1: 68-69.

Rutkowski 2024 Rutkowski P, et al. Advances in the therapeutic management of metastatic uveal melanoma including real-world experience with tebentafusp. *Oncol Clin Pract* 2025;21(4):317-324. DOI: 10.5603/ocp.101199.

- Saad 2010** Saad ED, Katz A, Hoff PM i wsp. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010; 21: 7-12.
- Sanchez 2025** Sanchez R, et al. Clinical and molecular outcomes of Tebentafusp in metastatic uveal melanoma (MUM): A retrospective cohort of 168 patients. *ESMO 2025 Abstract#7722 / FPN :1656P*.
- Sherrill 2012** Sherrill B, Kaye JA, Sandin R i wsp. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 287-296.
- Shitara 2012** Shitara K, Ikeda J, Yokota T i wsp. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1224-1231.
- Singh 2011** Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1881-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21704381.
- Stang 2005** Stang A, Parkin DM, Ferlay J, Jöckel KH. International uveal melanoma incidence trends in view of a decreasing proportion of morphological verification. *Int J Cancer*. 2005 Mar 10;114(1):114-23. doi: 10.1002/ijc.20690. PMID: 15523698.
- Sullivan 2022** Sullivan, R. J., et al. (2022). "Treatment with tebentafusp beyond radiographic progressive disease (PD) in metastatic uveal melanoma (mUM)." *Journal of Clinical Oncology* 40(16_suppl): 9585-9585.
- Uchwały Rady NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 15/2025/IV w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2024 r. 01-07-2025, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-152025iv,6703.html> [dostęp 27.01.2026 r.].
- Virgili 2007** Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2309-15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032. Epub 2007 May 11. PMID: 17498805.
- Weinberger 2024** Weinberger Y, et al. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1975-2020). *Ocul Oncol Pathol*. 2024 Dec 19;11(1):30-36. doi: 10.1159/000543151
- Xu 2020** Xu Y, Lou L, Wang Y, Miao Q, Jin K, Chen M, Ye J. Epidemiological Study of Uveal Melanoma from US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (2010-2015). *J Ophthalmol*. 2020 Feb 19;2020:3614039. doi: 10.1155/2020/3614039. eCollection 2020.
- Yarchoan 2017** Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2500-1.