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

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2026

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

Spis treści

Spis treści 2
Wykaz skrótów i akronimów 3
I. Uwagi do całości analiz 4
Uwaga nr 1 4
Uwaga nr 2 7
II. Uwagi do analizy problemu decyzyjnego (APD) / analizy klinicznej (AKL) 9
Uwaga nr 3 9
Uwaga nr 4 13
III. Uwagi do analizy ekonomicznej (AE) 13
Uwaga nr 5 13
Uwaga nr 6 13
Uwaga nr 7 16
IV. Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA) 16
Uwaga nr 8 16
V. Uwagi do źródeł informacji 18
Uwaga nr 9 18
VI. Aktualizacja w oparciu o dane MZ i NFZ 19
VII. Implementacja uwag 24
VIII. Wykaz załączników 24
Spis tabel 25
Piśmiennictwo 26

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. *confidence interval*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
HLA	ludzki antygen leukocytarny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IMCgp100	wcześniejsze określenie tebentafuspu
mUM	przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka (ang. metastatic *uveal myelanoma*)
MZ	Minister Zdrowia
NA	nie dotyczy (ang. *not applicable*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (*ang. National Institute for Health and Care Excellence*)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*)
QoL	jakość życia (ang. *Quality of Life*)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. *risk sharing schemes*)
SA	analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*)
TEB	tebentafusp
UM	czerniak błony naczyniowej oka (ang. *uveal myelanoma*)
ZN	zdarzenia niepożądane

I. Uwagi do całości analiz

Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku ***(§ 3 Rozporządzenia)****.*

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 06.03.2026 r. Proszę o aktualizację analiz o obowiązujące wytyczne kliniczne i dowody naukowe opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w analizie problemu decyzyjnego (APD) i analizie klinicznej (AKL) a datą złożenia wniosku. Dodatkowo zwracam się z prośbą o aktualizację przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących wartości użyteczności.

ODPOWIEDŹ:

Aktualizację analiz o obowiązujące wytyczne kliniczne i dowody naukowe opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w analizie problemu decyzyjnego (APD) i analizie klinicznej (AKL) a datą złożenia wniosku, czyli 06.03.2026 r., wykonano w odpowiednich dokumentach i załączono zaktualizowane wersje analiz.

Zaktualizowane strategie wyszukiwania badań znajdują się w rozdz. 3.3 Analizy klinicznej oraz 12.2 i 12.3 Analizy ekonomicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono **dodatkowe dwa przeglądy systematyczne** opublikowane w okresie między 26.01.2026 r. a 06.03.2026 r. (patrz rozdz. 4.1 AK). Skorygowano wykres PRISMA oraz spis badań włączonych i wykluczonych (rozdz. 4.2, 13.3 i 13.4 AK) oraz odpowiednie opisy. Nie odnaleziono nowych badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (rekomendacje opublikowane do dnia 06.03.2026 r.; patrz rozdz. 3.2. AK). Przegląd rejestrów badań klinicznych nie wpłynął na liczbę trafień w porównaniu do wcześniejszego okresu (patrz rozdz. 4.3 AK).

Poszukiwano również nowych komunikatów bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla tebentafuspu — w okresie do 06.03.2026 r. nie pojawił się żadnen nowy. Przeszukanie baz danych bezpieczeństwa *European database of suspected adverse drug reaction report* i *WHO Uppsala Monitoring Center* nie jest możliwe wstecz a liczba zdarzeń uległa zmianie, w związku z czym przedstawiono liczby zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych z kwietnia. W przypadku komunikatów FDA należy zauważyć, że kilka dni temu FDA opublikowało kolejny komunikat, który dotyczy potencjalnego zagrożenia wystąpieniem hipogammaglobulinemia w przypadku podania w zastrzyku terapii bispecyficznych angażujących limfocyty T, tj. tebentafuspu (Kmmtrak), glofitamabu (Columvi), epkoritamabu (Epkinly), tarlatamabu (Imdelltra) i talkwetamabu (Talvey) — FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FDA).

Dla daty odcięcia 06.03.2026 r. skorygowano strategie wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w UM (patrz rozdz. 12.2 i 12.3 AE). Aktualizacja nie wpłynęła na liczbę trafień końcowych w porównaniu do wcześniejszego okresu.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych nie wykazał nowych rekomendacji w tym temacie w porównaniu do wcześniejszego okresu (patrz rozdz. 3.2.4 APD).

W wyniku zaktualizowanego wyszukiwania rekomendacji i wytycznych klinicznych odnaleziono nowszą wersję wytycznych NCCN – 2026 wersję 2, która została opublikowana po dacie odcięcia złożenia wniosku, stąd w APD na podstawie jej zmian w odniesieniu do wersji poprzedniej opisano wersję 1 z 2026 (patrz rozdz. 2.1.7 APD) oraz zaktualizowano przypis. Wersja 2 różni się od pierwszej zmianą punktu „*do rozważenia* resekcja i/lub RT *(wiązka fotonów lub SRS w chorobie ograniczonej lub objawowej chorobie w wątrobie)*" na „resekcja i/lub RT" oraz fragmentu „powinny zostać rozważone regionalne terapie jak chemoembolizacja, radioembolizacja, immunoembolizacja" na „powinny zostać rozważone regionalne terapie jak *przezskórna perfuzja wątroby*, chemoembolizacja, radioembolizacja, immunoembolizacja".

Nie odnaleziono nowych ocen AOTMiT tebentafuspu do daty odcięcia złożonego wniosku (patrz rozdz. 3.2.3 APD). Jednakże niedawno, już po dacie odcięcia złożonego wniosku, opublikowano raport z oceny efektywności TLI dla tebentafuspu (Raport AOTMiT).

Na podstawie art. 40a ust. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), na 90 dni przed zakończeniem okresu refundacji technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności Agencja publikuje raport z oceny efektywności objętych refundacją technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności oraz jakości leczenia w oparciu o dane z rejestrów medycznych lub elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych, o którym mowa w art. 188c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pod warunkiem że dane kliniczne niezbędne do opracowania tego raportu są wystarczające (Raport AOTMiT).

W raporcie tym przedstawiono przede wszystkim dane kliniczne ze stosowania tebentafuspu w ramach programu lekowego B.163.FM. Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4) w Polsce (Raport AOTMiT).

Zgodnie z danymi pozyskanymi z SMPT, w okresie od 01.07.2024 r. do 29.10.2025 r. kwalifikacji do programu lekowego B.163.FM poddano 72 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka, z czego 65 otrzymało co najmniej jedną dawkę tebentafuspu. Dwóch pacjentów po zakwalifikowaniu do programu, przed podaniem leku zmarło, a jeden pacjent zakończył program ze względu na obniżenie stanu sprawności. Łącznie 4 chorych na dzień odcięcia danych było zakwalifikowanych do programu lekowego, ale nie otrzymało leku. Mediana czasu obserwacji od pierwszego podania leku, oszacowana metodą odwróconego Kaplana-Meiera w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tebentafuspu, wyniosła 8,08 miesiąca (Q1-Q3: 4,21-9,92) (Raport AOTMiT).

Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Podsumowanie wyników raportu AOTMiT (Raport AOTMiT).

Parametr	Wartość
Analiza przeżycia	Spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy otrzymali tebentafusp (N=65), 10 pacjentów zmarło do daty odcięcia danych. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 10,09 miesięcy (95% CI: 7,13; NA). Zaobserwowano 20 zdarzeń – 16 progresji i 4 zgony.
Odpowiedź na leczenie	Żaden pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź częściową osiągnął 1 pacjent, co odpowiada wskaźnikowi obiektywnej odpowiedzi (ORR, tj. odpowiedź całkowita + częściowa) równemu 1,5%. Stabilizację choroby osiągnęło 43 pacjentów (66,2%), natomiast progresję choroby jako najlepszą ogólną odpowiedź zaraportowano u 5 pacjentów (7,7%). Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 67,7% (44 pacjentów). Łącznie 44 pacjentów osiągnęło kontrolę choroby (CR, PR lub SD).
Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi	Jedynie jeden pacjent osiągnął częściową odpowiedź na leczenie (zaraportowaną po 3,91 miesiąca od podania leku), która utrzymywała się do daty odcięcia danych.
Jakość życia	Oceny jakości życia dokonano jedynie dla niewielkiej liczby pacjentów w każdym z punktów kontrolnych. Co więcej, występują niespójności w wynikach pomiędzy wykorzystywanymi instrumentami oceny jakości życia. Ze względu na niską jakość raportowanych danych - wyniki analizy w zakresie QoL należy interpretować z dużą ostrożnością, a wnioskowanie na ich podstawie nie jest możliwe.
Bezpieczeństwo	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zaobserwowano u 3 (4,6%) pacjentów, zaburzenia żołądka i jelit u 1 (1,5%) pacjenta, a zaburzenia naczyniowe u 1 (1,5%) pacjenta w trakcie trwania obserwacji. Zidentyfikowane zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych najczęściej dotyczyły prób wątrobowych (AspAT, AlAT), dehydydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz nieprawidłowości w morfologii krwi. Należy jednak zaznaczyć, że u większość pacjentów nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zostały uznane za nieistotne klinicznie.

Oszacowana na podstawie danych z rejestru **mediana PFS była wyższa niż w badaniu rejestracyjnym (10,1 miesięcy vs 3,4 miesiąca)**. W przypadku pozostałych punktów końcowych oceny skuteczności autorzy raportu wskazują na ograniczenia możliwości wnioskowania w związku z niedojrzałością danych (OS), niewielkimi wartościami (ORR), niewielką liczbą ocenionych chorych lub niespójnością (jakość życia).

Zgodnie z wnioskami autorów raportu wyniki oceny bezpieczeństwa wykazują niższą częstość zgłaszanych działań niepożądanych niż w badaniu rejestracyjnym, co najprawdopodobniej wynika z ograniczonego raportowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a nie ze zmian w profilu bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego.

Podsumowując wyniki raportu, uzyskane wyniki należy traktować jako wstępne oraz konieczne jest kontynuowanie gromadzenia danych w celu ich dalszej weryfikacji.

Pozostałe informacje w raporcie albo dotyczą badania rejestracyjnego i badania EURACAN, już opisanych w złożonej Analizie klinicznej, albo badań niespełniających kryteriów włączenia do Analizy klinicznej.

Uwaga nr 2

Istnieje niespójność dotycząca wyboru komparatora w zakresie przedłożonych analiz.

W APD jako komparator wskazano chemioterapię (w tym w ramach koszyka różnych terapii). W AKL przedstawiono wyniki dla wskazanego w APD komparatora tj. chemioterapii (dakarbazyny) łącznie z nierefundowaną aktualnie w populacji docelowej immunoterapią (ipilimumab i pembrolizumab). Jednocześnie w analizach AE oraz BIA jako komparator przyjęto wyłącznie dakarbazynę, co wskazuje na brak spójności w doborze komparatorów pomiędzy poszczególnymi częściami analizy.

W związku z powyższym zasadne jest przedstawienie szczegółowego uzasadnienia przyjętych założeń oraz odniesienie się do spójności wyboru komparatorów w przedłożonych analizach.

ODPOWIEDŹ:

Zgodnie z definicją komparatora w APD, 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**. W związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma jednej powszechnie stosowanej terapii i w leczeniu której stosowane są również leki immunoonkologiczne, chemioterapia stanowi element koszyka różnych terapii, rozumianych jako terapia standardowa.

W analizie klinicznej jako komparator dla tebentafuspu w badaniach randomizowanych przyjęto zatem: chemioterapię (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia).

W badaniach efektywności praktycznej dla tebentafuspu nie wprowadzono ograniczeń odnośnie rodzaju lub obecności komparatora. W analizie klinicznej wyszukiwano zatem szeroko badań w tym kierunku.

Kryteria włączenia dla badań pierwotnych spełniło **jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii") — badanie IMCgp100-202** — i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (EURACAN). Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia porównujących leczenie tebentafuspem z samą chemioterapią, w związku z szeroką praktyką kliniczną. Wykracza to poza specyficzne polskie ramy leczenia, które nadal bazują na terapiach mniej innowacyjnych.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi NCCN inne zalecane opcje lecznicze poza tebentafuspem, stanowią immunoterapie takie jak niwolumab, ipilimumab i pembrolizumab, podczas gdy terapie cytotoksyczne zalecane są jedynie w szczególnych okolicznościach (NCCN 2026). Również zgodnie z wytycznymi CCA 2024 skojarzona immunoterapia ipilimumabem z niwolumabem lub monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem może być oferowana pacjentom z chorobą przerzutową po omówieniu niższej skuteczności w porównaniu z

pacjentami z czerniakiem skóry, podczas gdy rutynowe stosowanie chemioterapii cytotoksycznej nie jest zalecane poza badaniami klinicznymi (CCA 2024).

Należy zauważyć, że w Kanadzie komparator dla tebentafuspu stanowiła immunoterapia, ponieważ chemioterapia stosowana jest rzadko ze względu na słabą skuteczność i słabą tolerancję toksyczności (CADTH raport). Z kolei w NICE stwierdzono, że nie ma standardowego leczenia zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka (poza tebentafuspem nie ma innych leków zarejestrowanych w leczeniu tej choroby), ale stosowane są metody leczenia zarejestrowane w czerniaku skóry — najczęstszą opcją leczenia jest pembrolizumab a dakarbazynę proponuje się jedynie niewielkiej mniejszości pacjentów, którzy nie mogą otrzymać immunoterapii (NICE 2025).

W Polsce stosowana jest chemioterapia, nie immunoterapia, w związku z brakiem refundacji tych terapii w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (ang. *metastatic uveal myelanoma*, mUM), w związku z czym stosowanie immunoterapii ograniczone jest do badań klinicznych.

Jednakże w badaniu IMCgp100-202 znalazła odzwierciedlenie praktyka globalna leczenia mUM. W badaniu tym ze 126 chorych w grupie kontrolnej („wybór badacza") 103 chorych zostało przypisanych do leczenia pembrolizumabem, 16 - do leczenia ipilimumabem oraz 7 do leczenia dakarbazyną. Badania globalne nie są tworzone pod szczególne przypadki krajów, w których z przyczyn ekonomicznych sytuacja jest odmienna, a tak mała liczebność chorych leczonych chemioterapią powoduje, że wydzielanie wyników dla tej podgrupy chorych nie jest uzasadnione statystycznie ani klinicznie. Wyniki od tak małej liczby osób byłyby wysoce niepewne i nie pozwalałyby na wnioskowanie, stąd wyniki te w badaniu nie stanowiły przedmiotu analizy w badaniu IMCgp100-202.

W Analizie ekonomicznej również oparto się na randomizowanym badaniu IMC-gp100 202, bez wydzielonych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy dakarbazyny w związku z niewielką liczebnością chorych w tej grupie w badaniu. Komparator jest więc spójny z analizami APD i AK. Jedynie koszt przyjęto inny w związku z polską specyfiką (tj. stosowaniem i refundacją jedynie chemioterapii w analizowanym wskazaniu) i perspektywą analizy (tj. płatnika publicznego) — u wszystkich chorych przyjęto koszt dakarbazyny w monoterapii (założenie upraszczające konserwatywne). Należy zauważyć, że wszystkie kosztowe scenariusze analizy wrażliwości (poza zmianą rozliczania tebentafuspu na płacenie jedynie za zużyte mg), w tym zmiana kosztów ramienia komparatora (zwiększenie kosztów zakupu leku o 1/3), miały pomijalny wpływ na wyniki analizy. Ponadto sprawdzono, że nieuwzględnienie kosztów leków i podań (dotyczących pierwszej linii leczenia; tj. wyzerowanie komórek D26 i D27 w zakładce „Results" modelu ekonomicznym) w ramieniu komparatora, zwiększy ICUR i ICER jedynie o 1,1% w przypadku analizy z RSS i o 0,3% w przypadku analizy bez RSS, co potwierdza brak znaczenia tego założenia w analizie.

Analogicznie w Analizie wpływu na budżet parametry skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z populacji ITT badania IMC-gp100 202 a nie podgrupy dakarbazyny. Komparator jest więc spójny z analizami APD i AK oraz AE. Jedynie koszt przyjęto inny w związku z polską specyfiką (tj. stosowaniem i refundacją jedynie chemioterapii w analizowanym wskazaniu) i perspektywą analizy (tj. płatnika publicznego) — u wszystkich chorych przyjęto koszt dakarbazyny w monoterapii (założenie upraszczające konserwatywne). Wyniki scenariusza analizy wrażliwości polegającego na zmianie kosztów ramienia komparatora (zwiększenie kosztów zakupu leku o 1/3) miały pomijalny wpływ na wyniki analizy — zmniejszenie

obciążeń NFZ o 0,03% w analizie z RSS i o 0,01% w analizie bez RSS. Ponadto sprawdzono, że nieuwzględnienie kosztów leków i podań (dotyczących pierwszej linii leczenia; tj. wyzerowanie komórek C23, C24, D23 i D24 w zakładce „BIA_results") w scenariuszu istniejącym, zwiększy wpływ na budżet jedynie o 2,0% w przypadku analizy z RSS i o 0,6% w przypadku analizy bez RSS, co potwierdza brak znaczenia tego założenia w analizie.

Podsumowując, komparator w analizach APD, SR, AE i BIA jest spójny - jest to „koszyk terapii" ze względu na brak standardowej terapii leczenia mUM (z wyjątkiem jedynego zarejestrowanego w tym wskazaniu leku o udowodnionej skuteczności — tebentafuspu). Skuteczność i bezpieczeństwo w AK, AE i BIA za każdym razem dotyczą tego samego komparatora. Różnica polega jedynie na koszcie terapii przyjętym w AE i BIA, odpowiadającym upraszczająco kosztowi dakarbazyny, co wyniki z polskiej specyfiki i nie ma wpływu na wnioski z przeprowadzonych analiz.

II. Uwagi do analizy problemu decyzyjnego (APD) / analizy klinicznej (AKL)

Uwaga nr 3

*Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zapewnia jednoznacznego porównania z refundowaną technologią opcjonalną **(§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)**.*

W AKL Wnioskodawca przedstawił wyniki dla wskazanego w APD komparatora tj. chemioterapii (dakarbazyny) łącznie z nierefundowaną aktualnie w populacji docelowej immunoterapią (ipilimumab i pembrolizumab). Należy przy tym wskazać, że wg Wnioskodawcy: „(…) *dane dla przeżycia całkowitego dla komparatora, który w warunkach polskich stanowi chemioterapia, oparte na ramieniu kontrolnym badania IMCgp100-202 są zawyżone, w związku z tym, że w grupie kontrolnej w badaniu IMCgp100-202 liczącej 126 chorych 119 (prawie 95%) leczonych było immunoterapią a tylko 7 chorych chemioterapią (dakarbazyną)*" (AE s. 23) oraz „*W opublikowanych w 2024 r. wynikach doświadczeń polskich (…) mediana OS u pacjentów leczonych samą chemioterapią wyniosła 9,0 (7,2-11,4) miesięcy, tj. znacznie mniej niż w badaniu klinicznym IMCgp100-202 (Rutkowski 2024)*" (AE s. 24).

Biorąc pod uwagę powyższe zwracam się z prośbą o szczegółowe uzasadnienie przyjętego podejścia, tj. zasadności łącznej prezentacji wyników dla technologii refundowanej i nierefundowanej.

ODPOWIEDŹ:

Zgodnie z definicją komparatora w APD, 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**. W związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma jednej powszechnie stosowanej terapii i w leczeniu której stosowane są również leki immunoonkologiczne, chemioterapia stanowi element koszyka różnych terapii, rozumianych jako terapia standardowa.

W analizie klinicznej jako komparator dla tebentafuspu w badaniach randomizowanych przyjęto zatem: chemioterapię (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia).

W badaniach efektywności praktycznej dla tebentafuspu nie wprowadzono ograniczeń odnośnie rodzaju lub obecności komparatora. W analizie klinicznej wyszukiwano zatem szeroko badań w tym kierunku.

Kryteria włączenia dla badań pierwotnych spełniło **jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio TEB z wybranym komparatorem (terapią standardową opisaną „koszykiem terapii") — badanie IMCgp100-202** — i jedno badanie dotyczące oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (EURACAN). Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia porównujących leczenie tebentafuspem z samą chemioterapią, w związku z szeroką praktyką kliniczną. Wykracza to poza specyficzne polskie ramy leczenia, które nadal bazują na terapiach mniej innowacyjnych.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi NCCN inne zalecane opcje lecznicze poza tebentafuspem, stanowią immunoterapie takie jak niwolumab, ipilimumab i pembrolizumab, podczas gdy terapie cytotoksyczne zalecane są jedynie w szczególnych okolicznościach (NCCN 2026). Również zgodnie z wytycznymi CCA 2024 skojarzona immunoterapia ipilimumabem z niwolumabem lub monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem może być oferowana pacjentom z chorobą przerzutową po omówieniu niższej skuteczności w porównaniu z pacjentami z czerniakiem skóry, podczas gdy rutynowe stosowanie chemioterapii cytotoksycznej nie jest zalecane poza badaniami klinicznymi (CCA 2024).

Należy zauważyć, że w Kanadzie komparator dla tebentafuspu stanowiła immunoterapia, ponieważ chemioterapia stosowana jest rzadko ze względu na słabą skuteczność i słabą tolerancję toksyczności (CADTH raport). Z kolei w NICE stwierdzono, że nie ma standardowego leczenia zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka (poza tebentafuspem nie ma innych leków zarejestrowanych w leczeniu tej choroby), ale stosowane są metody leczenia zarejestrowane w czerniaku skóry — najczęstszą opcją leczenia jest pembrolizumab a dakarbazynę proponuje się jedynie niewielkiej mniejszości pacjentów, którzy nie mogą otrzymać immunoterapii (NICE 2025).

Powyższa praktyka miała odzwierciedlenia w badaniu IMCgp100-202, w którym ze 126 chorych w grupie kontrolnej („wybór badacza") 103 chorych zostało przypisanych do leczenia pembrolizumabem, 16 - do leczenia ipilimumabem oraz 7 do leczenia dakarbazyną. Badania globalne nie są tworzone pod szczególne przypadki krajów, w których z przyczyn ekonomicznych sytuacja jest odmienna, a tak mała liczebność chorych leczonych chemioterapią powoduje, że wydzielanie wyników dla tej podgrupy chorych nie jest uzasadnione statystycznie ani klinicznie. Wyniki od tak małej liczby osób byłyby wysoce niepewne i nie pozwalałyby na wnioskowanie, stąd wyniki te w badaniu nie stanowiły przedmiotu analizy w badaniu IMCgp100-202. Niemniej jednak dostępne są pojedyncze wyniki w tej grupie dotyczące przeżycia, które znajdują się w rozdz. 5.1 Analizy klinicznej — patrz tabela poniżej.

Tab. 2. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola — zebranie wyników dla przeżycia w populacji ITT i podgrupie dakarbazyny.

Punkt końcowy	Cała populacja	Podgrupa dakarbazyny
data odcięcia 13 października 2020 r. (Nathan 2021)		
OS	HR=0,51 [0,37; 0,71], p<0,001	HR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,86], p<0,05
Zgony	87 (35%) vs 63 (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]	6 (46%) vs 7 (100%), 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]
data odcięcia 3 lipca 2023 r. (Hassel 2023)		
OS	HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], p<0,05	HR=0,28 [95%CI: 0,10; 0,73], p<0,05
Zgony	189 (75%) vs 103 (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	9 (69%) vs 7 (100%), 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]

Powyżej opisane kwestie wyjaśniają zasadność łącznej prezentacji wyników dla technologii refundowanej i nierefundowanej.

Ponadto we włączonym do analizy badaniu EURACAN przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, otrzymano podobne wyniki kliniczne w porównaniu z randomizowanym badaniem IMC-gp100 202. W badaniu tym pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka rozpoczęli leczenie tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku w 4 krajach, w tym w Polsce. Również wyniki dane z włoskiego programu rozszerzonego dostępu (EAP), dostępne jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, potwierdzają skuteczność tebentafuspu w pierwszej linii leczenia mUM (Rossi 2025; patrz tabela poniżej). Wyniki są spójne z tymi z badania IMCgp100-202, z dłuższą medianą PFS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tab. 3. Porównanie skuteczności w pierwszej linii leczenia mUM w badaniu IMCgp100-202 i badaniu Rossi 2025.

Punkt końcowy	Rossi 2025	IMCgp100-202 - TEB
Mediana obserwacji, mies.	28	14,1 / 36
OS - mediana, mies. [95%CI]	21,5 [11,9; 31,1]	21,7 [18,6; 28,6]/ 21,6 [19,0; 24,3]
OS roczne, mies.	62,1%	73%/ 72%
PFS mediana, mies. [95%CI]	5,1 [2,1; 8,1]	3,3 [3,0; 5,0]/ 3,4 [3,0; 5,4]
PFS 6-miesięczne	37,9%	31%/ -

Na podobne wnioski wskazują wyniki raportu AOTMiT ze stosowania tebentafuspu w ramach programu lekowego B.163.FM. Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4) w Polsce. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 10,09 miesięcy [95% CI: 7,13; NA], tj. była jeszcze dłuższa niż w badaniu Rossi 2025. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w związku z niedojrzałością danych (Raport AOTMiT).

Badanie Rutkowski 2024, wykorzystane w Analizie ekonomicznej w scenariuszu analizy wrażliwości, **nie zostało włączone do Analizy klinicznej z powodu nieograniczenia**

wyników dla tebentafuspu do pierwszej linii leczenia. Jest to jednakże cenne źródło danych dla Polski ze względu na lokalizację badania, pokazujące praktykę leczenia w Polsce (tj. stosowanie chemioterapii) i zostało opisane w dyskusji Analizy klinicznej (rozdz. 10 AK). Zostało ono wykorzystane w Analizie ekonomicznej uzupełniająco, w związku z tym, że przedstawiało wyniki OS dla samej chemioterapii, a nie chemioterapii z immunoterapią. Niemniej jednak należy pamiętać o jego braku ograniczenia do pierwszej linii leczenia i gorszej jakości w stosunku do badania randomizowanego. W związku z tym w Analizie ekonomicznej również oparto się przede wszystkim na randomizowanym badaniu IMC-gp100 202, bez wydzielonych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy dakarbazyny w związku z niewielką liczebnością chorych w tej grupie w badaniu. Konserwatywnie przyjęto dla NFZ koszty dakarbazyny u wszystkich chorych, w związku z brakiem refundacji immunoterapii.

Podsumowując, w analizie klinicznej przedstawiono najlepsze dostępne dowody dla analizowanego problemu decyzyjnego.

Co więcej, chemioterapia systemowa wykazuje zazwyczaj minimalną skuteczność w leczeniu mUM (Rogala 2026), a porównanie skuteczność chemioterapii stosowanej przed 2017 rokiem i immunoterapii stosowanej po 2017 roku wykazało, że pomimo niskiej częstości obiektywnych odpowiedzi, zastosowanie immunoterapii znacząco wydłuża przeżycie pacjentów z mUM w porównaniu z chemioterapią (Magomedova 2025) – patrz tabela poniżej. Porównanie tebentafuspu z koszykiem terapii w badaniu IMCgp100-202, w skład którego wchodziła głównie immunoterapia, w związku z brakiem dedykowanych danych (z przyczyn wyjaśnionych powyżej), jest zatem podejściem konserwatywnym.

Tab. 4. Porównanie skuteczności chemioterapii i immunoterapii w leczeniu mUM w badaniu Magomedova 2025.

Punkt końcowy	Immunoterapia	Chemioterapia
Mediana PFS, mies. [95%CI]	4,07 [3,4; 5,3]	1,8 [1,4; 2,1]
HR dla PFS [95%CI], p	0,36 [0,28; 0,47], <0,0001	
ORR	11,8% (4 całkowite i 13 częściowych)	0%
Wskaźnik kontroli choroby	36,8%	25%
Mediana OS od momentu rozpoczęcia leczenia pierwszej linii, mies. [95%CI]	21,7 [17,63; 27,17] (mediana obserwacji 17,27 mies.)	5,6 [4,2; 6,83] (mediana obserwacji 5,69 mies.)
HR dla OS [95%CI], p	0,21 [0,16; 0,29], <0,005	
OS 24-mies.	48%	7%
OS 36-mies.	29%	0%

Należy zauważyć, że tebentafusp stanowi jedyną zarejestrowaną obecnie terapię w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, o udowodnionej skuteczności, i stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych z czerniakiem błony naczyniowej oka.

Uwaga nr 4

Uwaga dodatkowa: w treści dokumentu APD na str. 51 widnieje komunikat „Błąd! Nie można znaleźć źródła odwołania". Błąd ten utrudnia interpretację treści oraz weryfikację danych przywoływanych w analizie. Proszę o weryfikację i korektę odwołania.

ODPOWIEDŹ:

Błąd odniesienia skorygowano w zaktualizowanej wersji analizy (patrz rozdz. 2.2 APD). Ponadto zauważono i poprawiono błąd w wartości 6-miesięcznego-PFS z abstraktu Rossi 2025 (patrz rozdz. 7.4 AK) i opisie perspektywy w rozdz. 4.2 AE.

III. Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

Uwaga nr 5

Przegląd, o którym mowa w § 5 ust. 8, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w § 4 ust. 3 pkt 4. ***(§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).***

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania i selekcji badań w zakresie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka został uzupełniony nieprawidłowo - wskazano, że na etapie selekcji uwzględniono 2 publikacje, nie wykluczono żadnej, natomiast do etapu oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 1 publikację. W związku z powyższym proszę o weryfikację diagramu oraz dokonanie stosownych poprawek.

ODPOWIEDŹ:

Korektę wykresu PRISMA uwzględniono w zaktualizowanej wersji analizy (patrz rozdz. 12.3 AE).

Uwaga nr 6

Analiza wrażliwości nie zawiera pełnego uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 ***(§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).***

W analizie wrażliwości przyjęto poziom zgodności (ang. adherence) dla tebentafuspu na poziomie 95% i 92% na podstawie analiz referencyjnych NICE. Należy jednak zauważyć, że w badaniu klinicznym MCgp100-202 42,4% pacjentów wymagało przerwania dawkowania. W związku z powyższym zasadne jest uwzględnienie dodatkowego scenariusza w analizie wrażliwości, odzwierciedlającego dane z badania MCgp100-202.

ODPOWIEDŹ:

Zgodnie z dokumentem NICE 2021 (str. 525/650) 42,4% pacjentów w grupie tebentafuspu (104 z 245) wymagało przerwania podawania leku w badaniu IMCgp100-202, w tym 63 pacjentów wymagało jednego przerwania, a pozostali od 2 do 12. Wśród 104 pacjentów z przerwaniem

leczenia, wystąpiły łącznie 222 przerwy o średnim czasie trwania 22,2 dnia. Mediana czasu przerwania leczenia tebentafuspem wyniosła 14 dni, minimum 0 a maksimum 146 dni. Trudno z tych danych oszacować współczynnik *adherence* do modelu dla wszystkich cykli (dotyczący wszystkich chorych leczonych w danym cyklu). W analizie podstawowej w Analizie ekonomicznej Wnioskodawcy przyjęto konserwatywnie 100% — przy niższym współczynniku adherence dla TEB koszty stosowania TEB byłyby niższe a wynik ICUR korzystniejszy.

Ponadto w dokumencie NICE 2021 po informacji o liczbie/odsetku chorych wymagających przerwania leczenia TEB w badaniu podano, że firma przyjęła współczynnik *compliance* poniżej 100%, aby odzwierciedlić przerwy zaobserwowane w badaniu IMCgp100-202 — na 95%, aby odzwierciedlić około dwóch tygodniowych przerw w roku (a w analizie wrażliwości 90% i 100%). Wartość ta (95%) stanowiła przedmiot analizy wrażliwości (SA 4A), ponadto analizowano jeszcze współczynnik 92% jak w NICE 2022 i NICE 2024 (SA 4B). Niemniej jednak poniżej przedstawiono dodatkowe analizy wrażliwości ze współczynnikami 90% i 42,4%. Wyniki wszystkich scenariuszy dotyczących różnych poziomów współczynników *adherence* dla tebentafuspu zebrano w poniższej tabeli.

Zmniejszenie współczynnika *adherence* dla tebentafuspu na 90% powoduje obniżenie wyników ICUR i ICER o 10% w porównaniu do analizy podstawowej (zarówno w przypadku analizy z RSS, jak i bez RSS), podczas gdy zmniejszenie współczynnika do 42,4% związane jest z najmniejszymi wynikami ze wszystkich przeprowadzonych analiz (których wyniki są w rozdz. 8.2 Analizy ekonomicznej). Są mniejsze od wyników analizy podstawowej o prawie 60% (zarówno w przypadku analizy z RSS, jak i bez RSS), **a w przypadku analizy z RSS wskazują na opłacalność TEB w porównaniu z komparatorem**.

Tab. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości i analizy progowej dla różnych współczynników *adherence* dla tebentafuspu.

	Tebentafusp			Komparator			Tebentafusp vs komparator					Cena progowa	
TEB *adherence* (scenariusz)	**Koszty całkowite, PLN**	**LYG**	**QALY**	**Koszty całkowite, PLN**	**LYG**	**QALY**	**Δ kosztów, PLN**	**Δ LYG**	**Δ QALY**	**ICER, PLN/LYG**	**ICUR, PLN/QALY**	**Cena progowa, PLN/opak.**	**Zmiana vs cena wniosk., %**
Analiza z RSS													
100% (BC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
95% (SA 4A)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
92% (SA 4B)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
90% (SA 4C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
42,4% (SA 4D)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza bez RSS													
100% (BC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	**1 410 304**	**1 806 362**	[redacted]	[redacted]
SA 4A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 339 971	**1 716 277**	[redacted]	[redacted]
SA 4B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 339 971	**1 716 277**	[redacted]	[redacted]
90% (SA 4C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 269 638	**1 626 192**	[redacted]	[redacted]
42,4% (SA 4D)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	600 069	**768 587**	[redacted]	[redacted]

Uwaga nr 7

Dokument elektroniczny nie umożliwia powtórzenia wszystkich dokonanych kalkulacji i oszacowań, dodatkowo stwierdzono rozbieżności pomiędzy zaimplementowanymi w nim danymi a danymi wykorzystanymi w analizach ***(§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)****.*

W modelu błędnie przyjęto cenę hurtową brutto tebentafuspu po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS). M.in. w zakładce „Cost data" (komórka E13) oraz w zakładce „Koszty PL" (komórka D7), jako cenę hurtową brutto fiolki tebentafuspu przyjęto odpowiednio wartości [redacted] (jako wariant z RSS), co jest niezgodne z wartością wskazaną w analizach oraz załączniku do wniosku „Instrument dzielenia ryzyka- projekt", tj. [redacted] W związku z powyższym prosimy o weryfikację oraz poprawę przyjętych w modelu założeń.

Dodatkowo należy wskazać, iż w załączonym dokumencie elektronicznym nie zapewniono prawidłowego działania deterministycznej analizy wrażliwości - próba jej uruchomienia skutkuje wystąpieniem błędu uniemożliwiającego przeprowadzenie obliczeń.

Powyższe ogranicza możliwość weryfikacji poprawności implementacji analizy oraz oceny niepewności wyników modelu. Zwracam się z prośbą o przedstawienie w pełni funkcjonalnej wersji dokumentu.

ODPOWIEDŹ:

Rzeczywiście wartość [redacted] została w modelu ekonomicznym omyłkowo wstawiono pod kwotę ceny zbytu netto, nie brutto. Załączamy zaktualizowany model z poprawionym błędem oraz zaktualizowaną Analizę ekonomiczną z przeliczonymi wynikami analizy z RSS (i poprawionymi odpowiednimi opisami dotyczącymi tej analizy) - zmiany uwzględniono w rodz. 8.1 (wyniki analizy podstawowej), 8.2 (wyniki DSA), 8.3 (wyniki PSA), 8.4 (wyniki analizy progowej), a następnie w rozdz. 6.2 (walidacja), 10 (zebrane wyniki końcowe), 11 (podsumowanie i wnioski) i streszczeniu.

Deterministyczna analiza wrażliwości została wykonana w zakładce „Word" w modelu ekonomicznym i działa poprawnie. Inne globalne zakładki (jak DSA) nie zostały spolonizowane i nie należy z nich korzystać, dlatego zostały ukryte.

IV. Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

Uwaga nr 8

W analizie nie uwzględniono oszacowania aktualnych, rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ***(§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia)****.*

Wnioskodawca przyjął założenie, iż aktualne wydatki odpowiadają scenariuszowi istniejącemu, jednocześnie wykluczając koszty tebentafuspu, pomimo że technologia ta jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Takie podejście nie odzwierciedla rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

W związku z powyższym zasadne jest przedstawienie oszacowania aktualnych rocznych wydatków, uwzględniającego rzeczywistą strukturę leczenia, w tym koszty stosowania tebentafuspu w populacji docelowej.

ODPOWIEDŹ:

Analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków (zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ), jednakże w horyzoncie czasowym analizy (zgodnie z § 6. ust. 2 Rozporządzenia MZ), który w niniejszej analizie stanowi okres po wygaśnięciu obecnej decyzji refundacyjnej.

W związku z powyższym w rozdz. 4.1. Analizy wpływu na budżet przyjęto brak refundacji tebentafuspu – aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego.

Niemniej jednak poniżej oszacowano, zgodnie z uwagą, aktualne roczne wydatki NFZ przy uwzględnieniu obecnie refundowanego tebentafuspu w wydatkach. Oszacowanie to ma jedynie charakter dodatkowy (obliczenia dodano również do zaktualizowanego arkusza excel).

Zgodnie z najnowszymi danymi w 2025 r. leczonych tebentafuspem w ramach programu lekowego było 74 pacjentów (eZdrowie).

W wariancie podstawowym analizy docelową liczbę chorych oszacowano na 180 chorych rocznie, a w wariancie uzupełniającym – na [redacted] (patrz rozdz. 3.1.3 Analizy wpływu na budżet), w związku z czym po odjęciu 74 pacjentów leczonych tebentafuspem, dakarabazyną będzie leczonych odpowiednio 106 pacjentów w wariancie podstawowym i [redacted] w wariancie uzupełniającym.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na [redacted] dla analizy z RSS (dodatkowo w tabeli przedstawiono wyniki dla ceny oficjalnej).

Tab. 6. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.*

Kategoria kosztu	Wariant podstawowy	Wariant uzupełniający
Analiza z RSS		
Koszty nabycia leków	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]
Koszty testów HLA-A*02:01	225 645	[redacted]
Koszty monitorowania (przed progresją)	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	123 897	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	727 388	[redacted]
Koszty opieki końca życia	650 429	[redacted]
Łączne koszty	[redacted]	[redacted]
Koszty nabycia tebentafuspu	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztu	Wariant podstawowy	Wariant uzupełniający
Analiza bez RSS		
Koszty nabycia leków	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]
Koszty testów HLA-A*02:01	225 645	[redacted]
Koszty monitorowania (przed progresją)	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	123 897	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia (z monit. związ. z progr.)	727 388	[redacted]
Koszty opieki końca życia	650 429	[redacted]
Łączne koszty	[redacted]	[redacted]
Koszty nabycia tebentafuspu	[redacted]	[redacted]

* dotyczy 180 chorych rocznie w wariancie podstawowym i [redacted] chorych rocznie w wariancie uzupełniającym; w tym tebentafusp u 74 chorych.

V. Uwagi do źródeł informacji

Uwaga nr 9

Analizy nie zawierają wskazania danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji ***(§ 8 pkt 1 Rozporządzenia)***.

W bibliografii analizy klinicznej brak danych pozwalających na identyfikację publikacji Hassel 2023, stanowiącej jedno z głównych źródeł wyników skuteczności. Zwracam się również z prośbą o udostępnienie niezaczernionej wersji dokumentu NICE 20211[1].

ODPOWIEDŹ:

Przypis do publikacji Hassel 2023 w Analizie Klinicznej znajdował się w spisie badań włączonych (rozdz. 13.3), niemniej jednak w zaktualizowanej wersji analizy dodano go również w rozdziale Bibliografia.

Wykasowano z Analizy ekonomicznej zdanie w rozdz. 5.1 świadczące o tym, że wykresy i wartości w tabelach w kolejnych rozdziałach dotyczące skuteczności pochodzą z raportu złożonego do NICE (wersji oczernionej) — dotyczy to jedynie dwóch tabel w rozdz. 5.1.5.1 i 1 tabeli w rozdz. 5.1.5.2, tych, w których na to wskazano. Odpowiadają one Table 62, 63 i 64 w dokumencie NICE, który w ramach odpowiedzi na uwagi udostępniono (dokument poufny). W Analizie klinicznej dane zaczernione NICE dotyczyły jednego wykresu (przeżycie wolne od progresji i czas do przerwania leczenia w populacji ITT dla DCO sierpień 2021 r.), który pochodzi z figure 31 w załączonym dokumencie NICE.

[1] National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectab le or metastatic) uveal melanoma [ID1441]

VI. Aktualizacja w oparciu o dane MZ i NFZ

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz aktualnych cen przyjętych komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

ODPOWIEDŹ:

W najnowszym Obwieszczeniu MZ (opublikowanym po dacie złożenia wniosku), tj. obowiązującym od kwietnia 2026 r., brak jest zmian cen tebentafuspu i dakarbazyny w porównaniu z cenami użytymi w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet będących przedmiotem niniejszych uwag. Do danych NFZ użytych w analizach należały: Zarządzenia Prezesa NFZ (dotyczące programów lekowych, chemioterapii, leczenia szpitalnego [w odniesieniu do Katalogu grup] i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej), Protokoły NFZ (z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka), Uchwały Rady NFZ (w odniesieniu do danych rozliczeniowych dla programu B.163.FM.) i Informator o umowach NFZ (wyceny punktów za 2026 rok) - na 31.03. nie ma nowszych danych. Również w przypadku użytych Statystyk JGP (w odniesieniu do liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP w 2024 r.) i danych AOTMiT (wycena punktu dla JGP) nie ma nowszych danych.

Jedyne nowe dane dotyczą liczby chorych w programie leczenia czerniaka błony naczyniowej oka, pochodzą one jednak spoza daty odcięcia wniosku i nie uwzględniono ich w rozdz. 3.1.3 Analizy wpływu na budżet, ale opisano poniżej w niniejszym dokumencie.

Zgodnie z najnowszymi opublikowanymi danymi w programie leczenia czerniaka błony naczyniowej oka tebentafusp stosowało 74 pacjentów w 2025 r. (eZdrowie).

Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	74 chorych łącznie leczonych jest TEB	eZdrowie

Ponadto, pomimo zmian cen tebentafuspu i dakarbazyny, to w aktualnym Obwieszczeniu MZ zmieniły się niektóre dane dotyczące cisplatyny, cytarabiny, doksorubicyny i winorelbiny (refundacja nowych preparatów lub zmiany cen), w związku z czym poniżej przedstawiono zaktualizowaną tabelę dotyczącą preparatów finansowanych ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu C (odpowiadającą tabelom zamieszczonym w aneksie Analizy Problemu Decyzyjnego i Analizy Klinicznej — tabeli 30 w APD w rozdz. 7.2 i tabeli 58 w AK w rozdz. 13.6).

Tab. 8. 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	DŚ
Dacarbazinum - 1012.0, Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	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	05909991029807	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	05909991029609	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	05909991029708	80,00	86,40	91,58	91,58	bezpłatny	0
Carboplatinum - 1005.0, Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	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	05909990816163	37,00	39,96	42,36	42,36	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	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	05909990816156	16,90	18,25	19,34	16,35	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	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	05909990450015	22,80	24,62	26,10	16,35	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	42,00	45,36	48,08	48,08	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	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	05909990662753	171,00	184,68	195,76	195,76	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	42,00	45,36	48,08	48,08	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	128,50	138,78	147,11	147,11	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	22,50	24,30	25,76	16,35	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	171,00	184,68	195,76	195,76	bezpłatny	0
Cisplatinum - 1008.0, Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	126,00	136,08	144,24	91,80	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	12,60	13,61	14,43	9,18	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	63,00	68,04	72,12	45,90	bezpłatny	0

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	DŚ
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	8,00	8,64	9,18	9,18	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	58,00	62,64	66,40	66,40	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	39,00	42,12	44,65	44,65	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum - 1010.1, Cyclophosphamidum inj.	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	0762243611 3142	38,16	41,21	43,69	43,68	bezpłatny	0
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	0762243611 3159	76,32	82,43	87,37	87,36	bezpłatny	0
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	0762243611 3135	19,08	20,61	21,84	21,84	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	0590999024 1019	50,89	54,96	58,26	43,68	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	0590999024 0913	13,50	14,58	15,45	8,74	bezpłatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	0590999024 0814	67,15	72,52	76,87	76,87	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	8,19	8,85	9,39	9,39	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	40,95	44,23	46,88	46,88	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	81,90	88,45	93,75	93,75	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990624935	163,80	176,90	187,52	187,52	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	8,19	8,85	9,39	9,39	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	40,95	44,23	46,88	46,88	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	81,90	88,45	93,75	93,75	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum / doxorubicinum- 1014.1, Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	0590999061 4844	211,48	228,40	242,10	242,08	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	0590999042 9028	52,87	57,10	60,52	60,52	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	0590999042 9011	10,57	11,42	12,10	12,10	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	0590999061 4837	105,74	114,20	121,05	121,04	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	0590999085 1409	211,48	228,40	242,10	242,08	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	0590999085 1386	10,57	11,42	12,10	12,10	bezpłatny	0

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	DŚ
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	105,74	114,20	121,05	121,04	bezpłatny	0
	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5055565781623	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	bezpłatny	0
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	bezpłatny	0
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990983032	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	52,87	57,10	60,52	60,52	bezpłatny	0
	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	5909990213559	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	bezpłatny	0
Etoposidum - 1016.0, Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	20,92	22,59	23,95	23,95	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	5,23	5,65	6,19	6,19	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	41,85	45,20	47,91	47,91	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	10,46	11,30	11,98	11,98	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	46,50	50,22	53,23	24,76	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	93,00	100,44	106,47	49,52	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	23,25	25,11	26,62	12,38	bezpłatny	0
Ifosfamidum - 1023.0, Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	111,50	120,42	127,65	115,34	bezpłatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	201,50	217,62	230,68	230,68	bezpłatny	0
Vincristini sulfas - 1041.0, Vincristinum	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	33,23	35,89	38,04	30,60	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	133,64	144,33	152,99	152,99	bezpłatny	0
Vinorelbinum - 1042.2, Vinorelbinum p.o.	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	156,81	169,35	179,52	129,25	bezpłatny	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	235,21	254,03	269,27	193,88	bezpłatny	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpłatny	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	bezpłatny	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	30,00	32,40	34,34	22,90	bezpłatny	0

Substancja czynna - grupa limitowa	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Numer GTIN	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	DŚ
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	150,00	162,00	171,72	114,50	bezpłatny	0
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909991314439	20,00	21,60	22,90	22,90	bezpłatny	0
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991314446	100,00	108,00	114,48	114,48	bezpłatny	0
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	04037353020092	116,40	125,71	133,25	129,25	bezpłatny	0
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	04037353020085	174,60	188,57	199,89	193,88	bezpłatny	0
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 80 mg	1 szt.	4037353020078	451,62	487,75	517,02	517,01	bezpłatny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	5909991402365	112,91	121,94	129,25	129,25	bezpłatny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	5909991402389	169,36	182,91	193,88	193,88	bezpłatny	0
	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 szt.	5909991402402	451,63	487,76	517,03	517,01	bezpłatny	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.

VII. Implementacja uwag

Proszę także o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami uwzględnionymi w modelach farmakoekonomicznych.

ODPOWIEDŹ:

Uwagi 1, 4, 5, 7 i 9 zaimplementowano w zaktualizowanych wersjach analiz. Na pozostałe uwagi odpowiedziano w niniejszym dokumencie.

VIII. Wykaz załączników

Do niniejszego raportu załączono następujące załączniki:

- dokumenty APD, AK, AE i BIA skorygowane zgodnie z uwagami
- model ekonomiczny i BIA skorygowane zgodnie z uwagami
- dokument NICE (dokument poufny).

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników raportu AOTMiT (Raport AOTMiT). 6

Tab. 2. Analiza skuteczności w badaniu IMCgp100-202: TEB vs kontrola — zebranie wyników dla przeżycia w populacji ITT i podgrupie dakarbazyny. 11

Tab. 3. Porównanie skuteczności w pierwszej linii leczenia mUM w badaniu IMCgp100-202 i badaniu Rossi 2025. 11

Tab. 4. Porównanie skuteczności chemioterapii i immunoterapii w leczeniu mUM w badaniu Magomedova 2025. 12

Tab. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości i analizy progowej dla różnych współczynników *adherence* dla tebentafuspu. 15

Tab. 6. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.* 17

Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. 19

Tab. 8. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ). 20

Piśmiennictwo

Analiza ekonomiczna	[redacted] Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2026.
Analiza kliniczna	[redacted] 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.
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] 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.
CADTH raport	(2023). CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tebentafusp (Kimmtrak): CADTH Reimbursement Review. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
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/curroncol31010002.
eZdrowie	Programy lekowe 2025. Zestawienie zawiera informacje o liczbie pacjentów i wartości refundacji świadczeń związanych w podaniem leku w ramach programu lekowego w 2025 roku, https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-koszty-wszystkie-programy-lekowe [dostęp 01.04.2026 r.].
FDA	U.S Food & Drug Administration. October - December 2025 | New Safety Information or Potential Signals of Serious Risks Identified by the FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/october-december-2025-new-safety-information-or-potential-signals-serious-risks-identified-fda [dostęp 02.04.2026 r.].
Hassel 2023 (IMCgp100-202)	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.
Magomedova 2025	Magomedova ZR, et al. Real-world impact of immunotherapy in metastatic uveal melanoma: A retrospective single-center study. Journal of Clinical Oncology 2025;43(16_suppl): e21594.
Nathan 2021 (IMCgp100-202)	Nathan P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 2021;385:1196-206.DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma: Uveal. Version 2.2026 – March 18, 2026. NCCN.org, http://www.nccn.org [dostęp: 02.04.2026 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428/documents [dostęp: 22.07.2022 r.]
NICE 2022	(2022). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.

NICE 2024 (2024). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.

NICE 2025 National Institute for Health and Care Excellence. Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. Technology appraisal guidance. Reference number:TA1027. Published: 09 January 2025,. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428 [dostęp 03.10.2025 r.].

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 31.03.2026 r.].

Raport AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.163.FM. Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4) Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. OTLI.432.1.2026. Data ukończenia: 27.03.2026.

Rogala 2024 Rogala P, et al. Current Treatment Standards for Metastatic Uveal Melanoma. Cancers 2026;18(475).

Rossi 2025 Rossi, E., et al. (2025). "Tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients: Results of the Italian expanded access program." Journal of Clinical Oncology 43(16).

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.

van der Kooij 2025 van der Kooij, M. K., et al. (2025). "Real-life data on tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients from four EURACAN Expert Centres." European Journal of Cancer 227.