



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Kimmtrak (tebentafusp)**
w ramach programu lekowego
B.163.FM. „Leczenie chorych na czerniaka błony
naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”

Analiza weryfikacyjna

OTLI.4131.2.2026

Data ukończenia: 22.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Medison Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902; z 2025r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Medison Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025r., poz. 1844) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenie niepożądane (adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMF	The American Melanoma Foundation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BOR	najlepsza całkowita odpowiedź (best overall response)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	Cancer Care Alberta
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CRS	zespół uwalniania cytokin (cytokine release syndrome)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DAK	dakarbazyna
DCO	data odcięcia danych (data cut-off)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
DOR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
EADO	European Association of Dermato-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDF	European Dermatology Forum
EFTA	European Free Trade Association
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC-QLQ-C30	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka – Kwestionariusz Jakości Życia, wersja C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire, Core 30)
EQ-5D-5L	pięciopozomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (European Quality of Life 5 Dimensions 5-Levels)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor)
GHS	ogólny stan zdrowia (global health status)
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IC	wybór badacza (investigator choice)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPI	ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
KOM	Krajowy Ośrodek Monitorujący
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (the least squares)
M-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (macrophage colony-stimulating factor)
MD	średnia ważona różnic (mean difference)
mUM	przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka (metastatic uveal melanoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ns	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	progresja choroby (progressive disease)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
PRO	punkt końcowy oceniany przez pacjenta (patient reported outcome)
PSM	model przeżycia podzielonego (partitioned survival model)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT	radioterapia (radiotherapy)
RWE	rzeczywista praktyka kliniczna (real world evidence)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SD	choroba stabilna (stable disease)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
sTEAE	ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (serious treatment emergent adverse event)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse event)

TEB	tebentafusp
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse event)
TTD	czas do przerywania leczenia (time to treatment discontinuation)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
ULN	górną granicę normy (upper limit of normal)
UM	czerniak błony naczyniowej oka (uveal melanoma)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów.....	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Kluczowe informacje i wnioski.....	9
3. Problem decyzyjny.....	14
3.1. Technologia wnioskowana.....	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	18
4. Ocena analizy klinicznej.....	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	20
4.1.1.2. Ocena badań.....	25
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników.....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	27
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności.....	27
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	32
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	37
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	37
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	41
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	42
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	42
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	44
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	44
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.....	45

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	45
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	47
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	48
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
10.	Źródła.....	52

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.03.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.317.2026.2.EBI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kimmtrak (tebentafusp), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mcg/0,5 ml, 1 fiolka, GTIN: 05056416800036.
- Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego B.163.FM. „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- 1304.0, Tebentafusp

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Immunocore Ireland Limited
Unit 1, Sky Business Centre
Dublin 17, D17 FY82
Irlandia

Wnioskodawca

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Kimmtrak (tebentafusp) w ramach programu B.163.FM. „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Kimmtrak jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym tj. do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, przy czym jest zawężone względem rejestracyjnego do pacjentów bez wcześniejszej terapii systemowej czerniaka błony naczyniowej oka (z wyjątkiem terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowanej w leczeniu radykalnym pacjentów z chorobą miejscową).

Produkt leczniczy Kimmtrak (tebentafusp) jest obecnie refundowany w Polsce w powyższym wskazaniu w ramach programu B.163.FM., jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS)

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Kimmtrak

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Kimmtrak (tebentafusp) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mcg/0,5 ml, 1 fiolka						
Z RSS							

³ Raporty refundacyjne Centrali NFZ za: 2024 rok <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8738.html>; 2025 rok <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8903.html>; styczeń 2026 roku <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8919.html> [dostęp: 14.04.2026].

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

Problem zdrowotny^{4,5,6}

Czerniak błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM) stanowi najczęstszy, pierwotny, wewnątrzgałkowy nowotwór złośliwy oka u dorosłych (~85%). Nowotwór ten wywodzi się z melanocytów błony naczyniowej i jest biologicznie, klinicznie oraz genetycznie odmienny od czerniaka skóry. Najczęściej występuje w naczyniówce (90%), rzadziej w mięśniu rzęskowym (6%) i łązówce (4%).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, czerniak błony naczyniowej oka odpowiada kodom C69 „Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka”, C69.3 „Naczyniówka”, C69.4 „Ciało rzęskowe”. Według danych KRN, w 2023 roku zarejestrowano 397 przypadków zachorowań na złośliwy nowotwór oka i przydatków oka (C69), co stanowiło ok. 0,2% wszystkich nowotworów w Polsce. Wskaźnik zapadalności wyniósł 1,05/100 tys. ludności, a choroba występowała nieco częściej u kobiet (55%) niż u mężczyzn (45%). Wskaźnik umieralności wyniósł natomiast 0,29/100 tys. ludności (111 zgonów).

Czerniak błony naczyniowej oka jest chorobą o niekorzystnym rokowaniu, szczególnie w stadium uogólnionym. Pomimo zastosowania leczenia miejscowego (radioterapia, leczenie chirurgiczne) u ok. 50% pacjentów rozwijają się przerzuty odległe – najczęściej do wątroby (~90% pacjentów), rzadziej do płuc oraz kości. W przypadku wystąpienia postaci przerzutowej (ang. *metastatic uveal melanoma*, mUM) rokowanie jest niekorzystne, z medianą przeżycia wynoszącą ≤ 12 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, tebentafusp stanowi preferowaną opcję leczenia systemowego u pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka z potwierdzoną obecnością antygenu (HLA)-A*02:01. Alternatywne opcje terapeutyczne obejmują immunoterapię (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab), chemioterapię (dakarbazyne, temozolomid, paklitaksel, karboplatyna), a w przypadku występowania mutacji BRAF lub KIT – terapię celowaną (trametinib). Dodatkową opcję postępowania stanowi udział pacjentów w badaniach klinicznych.

Komparator wybrany przez wnioskodawcę stanowi chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii). Biorąc pod uwagę fakt, iż chemioterapia stanowi jedyną refundowaną w Polsce opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu, wybór ten należy uznać za zasadny.

Zgodnie z opinią dr n. med. Filipczyk-Cisarż, aktualnie stosowaną alternatywną technologię medyczną stanowi dakarbazyne.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Elżbiety Kozik, Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr Filipczyk-Cisarż wskazała, że tebentafusp jest obecnie najskuteczniejszym lekiem stosowanym w czerniaku błony naczyniowej oka, znajdującym zastosowanie u 80% pacjentów. Dakarbazyne jest stosowana u 20% pacjentów, natomiast immunoterapia (niwolumab z ipilimumabem) mogłaby stanowić opcję leczenia w kolejnej linii. Ekspert zwróciła uwagę na odmienny profil bezpieczeństwa tebentafuspu i chemioterapii (objawy skórne, gorączka, świąd, hipotonia vs mielotoksyczność).

Według dr Filipczyk-Cisarż, problemem jest ograniczona obecnie do tebentafuspu liczba skutecznych leków możliwa do zastosowania w przedmiotowym wskazaniu. Poprawa sytuacji pacjentów mogłaby być związana z utrzymaniem funkcjonującego programu lekowego oraz jego ewentualnym rozszerzeniem o immunoterapię jako kolejną linię leczenia.

Elżbieta Kozik w swojej opinii zwróciła uwagę na fakt, iż bezobjawowy przebieg choroby we wczesnych stadiach skutkuje jej częstym rozpoznaniem w fazie zaawansowanej. Jako główne problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia prezes Stowarzyszenia wskazała ich ograniczoną skuteczność oraz niedogodności wynikające z konieczności dojazdów do wyspecjalizowanych ośrodków prowadzących terapię.

⁴ Gelmi MC, et al. Uveal melanoma: Current evidence on prognosis, treatment and potential developments. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 2024;13(2). DOI:10.1016/j.apjo.2024.100060 [dostęp: 22.03.2026].

⁵ EPAR Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.03.2026].

⁶ KRN <https://onkologia.org.pl/pl> [dostęp: 24.03.2026].

W opinii podkreślono również, że tebentafusp pozostaje jedyną opcją terapeutyczną dostępną w ramach programu lekowego B.163.FM. „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka”, a utrzymanie dostępu do tej terapii jest istotne z perspektywy pacjentów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: badanie rejestracyjne IMCgp100-202, 3 opracowania wtórne (raport CADTH 2023 oraz przeglądy systematyczne LanzaFame 2026 i Kleinrok 2026 – oparte m.in. na wynikach badania IMCgp100-202), a także 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (EURACAN 2025).

Kluczowe dowody naukowe dla oceny efektywności klinicznej tebentafuspu stanowią wyniki badania IMCgp100-202.

W randomizowanym, otwartym badaniu IMCgp100-202 oceniano skuteczność tebentafuspu (TEB) w porównaniu z terapią standardową opisaną jako „koszyk terapii” (pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna, podawane w monoterapii) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem (HLA)-A*02:01 z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Ocenę większości punktów końcowych przeprowadzono czterokrotnie: pierwsza analiza śródkresowa (mediana czasu obserwacji: 14,1 mies.; data odcięcia danych 13.10.2020 r.) oraz dodatkowe okresy obserwacji:

- mediana czasu obserwacji: 22,4 mies.; data odcięcia danych 12.08.2021 r.,
- mediana obserwacji 43,3 mies.; data odcięcia danych 3.07.2023 r.,
- mediana obserwacji 50,6 mies.; data odcięcia danych kwiecień 2024 r. (przedstawiono tylko wyniki OS).

Tebentafusp wykazał statystycznie istotną przewagę nad terapią z wyboru badacza (ang. *investigator choice*, IC: PEB, IPI lub DAK) w zakresie OS, PFS, ORR i DCR.

Wyniki dla mediany okresu obserwacji 43,3 miesiąca (DCO: 03.07.2023 r.) wyglądały następująco:

- mediana OS (TEB vs IC) [mies.]: 21,6 vs 16,9; HR=0,68, $p<0,05$;
- mediana PFS (TEB vs IC) [mies.]: 3,4 vs 2,9; HR=0,76, $p<0,05$;
- wartość ORR (TEB vs IC) [%]: 11 vs 5; OR=2,50, $p=0,048$; RD=0,06, $p=0,02$;
- wartość DCR ≥ 12 tyg. (TEB vs IC) [%]: 46 vs 27; OR=2,27, $p=0,0005$; RD=0,19, $p=0,0002$.

Przedstawiono również analizę OS w podgrupie pacjentów leczonych dakarbazyną (DAK) w ramieniu kontrolnym – uzyskane wyniki były spójne z analizą zagregowaną dla całego ramienia komparatora, wskazując na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie TEB w porównaniu z DAK (HR=0,26, $p<0,05$).

Mediana DOR była nieznacznie dłuższa wśród chorych leczonych TEB w porównaniu do tych przyjmujących leki z grupy wyboru badacza (11,1 mies. vs 9,7 mies.). Z kolei TTR wyniósł odpowiednio 2,9 mies. w grupie TEB oraz 4,1 mies. w grupie IC. Nie przedstawiono wyników porównawczej analizy statystycznej TTR oraz DOR pomiędzy ramionami badania.

Jakość życia zależną od zdrowia u pacjentów w badaniu oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Wyniki analizy EQ-5D-5L wykazały, że w trakcie całego badania średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej była podobna w obu ramionach we wszystkich domenach. Analiza skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L nie wykazała istotnej różnicy w jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy ramieniem TEB a ramieniem wyboru badacza (MD=1,60 (95%CI: -3,06; 6,26)). W przypadku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wyniki były stabilne i porównywalne w zakresie większości domen pomiędzy ocenianymi grupami. Należy zaznaczyć, że wraz z czasem obserwacji odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusze ulegał zmniejszeniu, szczególnie w grupie kontrolnej, co może ograniczać wiarygodność uzyskanych wyników. Ponadto, badanie IMCgp100-202 miało charakter otwarty, co mogło wpływać na raportowane wyniki PRO oraz co stanowi ograniczenie w ich interpretacji.

Ograniczeniem badania IMCgp100-202 jest analiza uwzględniająca komparator w sposób zagregowany oraz brak możliwości wyszczególnienia chemioterapii jako schematu bezpośrednio odpowiadającego praktyce klinicznej w Polsce. Dodatkowo należy wskazać, iż spośród 126 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej jedynie 7 leczono dakarbazyną.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej EURACAN 2025, mediana OS w całej populacji wyniosła 20 miesięcy (95%CI: 15,3–24,6), a mediana PFS 4 miesiące (95%CI: 2,7–5,3). Roczny wskaźnik OS wyniósł 64%. Należy zaznaczyć, że przedstawione wyniki obejmują pacjentów leczonych tebentafusem zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia, przy czym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy tymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu klinicznym IMCgp100-202 TEAE występowały nieco częściej w grupie TEB w porównaniu do grupy wyboru badacza (100% vs 96%) – istotność statystyczną wyniku wykazano jedynie w odniesieniu do parametru OR. Ciężkie TEAE raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do IC (32% vs 22%).

Istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do grupy IC występowały również wszystkie TRAE (100% vs 82%) oraz TRAE w stopniu ≥ 3 . (47% vs 18%). TRAE prowadzące do przerwania leczenia występowały z niewielką częstotliwością w obydwu grupach (2% vs 5%) – różnica wyników nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie TEB 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.

Najczęściej występującymi TRAE w grupie interwencji były: zespół wyrzutu cytokin (89%), wysypka (83%), gorączka (76%), świąd (70%) oraz dreszcze (49%). Z kolei w grupie komparatora odnotowano: wysypkę (27%), zmęczenie (25%), świąd (23%), biegunkę (14%) oraz podwyższony poziom lipazy (7%).

W badaniu z rzeczywistej praktyki klinicznej EURACAN 2025, u 32 pacjentów (18%) odnotowano wystąpienie AE stopnia 3. lub 4. w trakcie leczenia. Nie stwierdzono zdarzeń stopnia 5. Większość AE stanowiła wysypka stopnia 3. (56%, 18 pacjentów). U jednego pacjenta rozwinęła się wysypka stopnia 4. Niesprecyzowane AE stopnia 3. obejmowały desaturację oraz nasilenie bólu po paliatywnej radioterapii. Wszystkie efekty niepożądane miały charakter przejściowy i zmniejszały się z czasem.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W wariantcie podstawowym analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dożywnotni horyzont czasowy (38 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie tebentafuspu w miejsce komparatora jest [redacted] Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wyniósł [redacted] (bez RSS ok. 1,8 mln zł/QALY). [redacted]

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT (IMCgp100-202), w którym wykazano przewagę interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca oszacował wartość progową dla wnioskowanej technologii na [redacted] Oszacowana cena jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na rezultaty względem analizy podstawowej miały: przyjęcie standardowego modelu parametrycznego log-logistycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji (największy wzrost ICUR) oraz korekta OS w ramieniu komparatora w celu dopasowania do danych z publikacji Rutkowski 2024 (największy spadek ICUR). Żaden z analizowanych scenariuszy alternatywnych nie spowodował zmiany wnioskowania, z wyjątkiem scenariusza przedstawionego przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo dotyczące niezgodności względem wymagań minimalnych, w którym przyjęto obniżony poziom zgodności z zalecanym dawkowaniem (ang. *adherence*), odpowiadający wartościom obserwowanym w badaniu IMCgp100-202.

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej, na której oparto oszacowania. W analizie efekty zdrowotne odniesiono do koszyka terapii („wybór badacza” z badania IMCgp100-202), natomiast w zakresie kosztów uwzględniono wyłącznie dakarbazynę jako komparator, co wskazuje na brak spójności przyjętych założeń. Należy podkreślić, że wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości scenariusz, w którym skuteczność ramienia komparatora odpowiada warunkom polskim (dane zaczerpnięte z Rutkowski 2024), co spowodowało zmniejszenie wyników o ok. 1/3.

Wnioskodawca odnalazł trzy analizy ekonomiczne (dwa raporty HTA: CADTH 2023 i NICE 2021 oraz publikację Luo 2023) dotyczące stosowania tebentafuspu w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wszystkie analizy wykazały spójnie, że tebentafusp nie jest kosztowo efektywny przy uwzględnionej cenie.

Analitycy Agencji zidentyfikowali raport NICE 2025, w którym wskazano, że wartość ICER mieści się w zakresie, uznawanym za kosztowo-efektywne wykorzystanie zasobów NHS (dane liczbowe niejawne).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. W wariantcie podstawowym, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania tebentafuspu ze środków publicznych, [REDAKTOWANE] (z uwzględnieniem RSS). Z kolei w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 97,3 mln zł w 1. i w 2. roku. W wariantcie uzupełniającym oszacowano natomiast, [REDAKTOWANE], natomiast w sytuacji braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 84,3 mln zł w 1. i w 2. roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największy wpływ na zwiększenie wydatków inkrementalnych względem obu wariantów (podstawowego i uzupełniającego) miało zwiększenie liczebności chorych. Największy spadek wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego uzyskano natomiast przy założeniu zmiany rozliczania TEB z całych fiolek na płatność jedynie za zużyte mg leku, a także zmiany współczynnika zgodności z zalecanym dawkowaniem (ang. *adherence/compliance*) dla tebentafuspu oraz zmniejszenie liczebności chorych. Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników – wzrost rocznych wydatków inkrementalnych względem oszacowań w każdym ze scenariuszy nie przekraczał 20%.

W analizie wpływu na budżet konserwatywnie przyjęto jedynie koszty stosowania dakarbazyny w monoterapii,

[REDAKTOWANE] Przyjęte założenie może zatem nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany ekspert kliniczny, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż zgłosiła następującą uwagę odnośnie kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym: „*Ponieważ najczęstszą lokalizacją ujawnienia przerzutów jest wątroba i czas w jakim najczęściej się pojawiają to 2–5 lat, uważam, że warto uwzględnić w kryteriach kwalifikacji konieczność potwierdzenia mikroskopowego tylko w sytuacji niejednoznacznego obrazu radiologicznego i gdy ujawniono zmiany > 3 lat, oczywiście gdy przerzuty występują w samej wątrobie*”.

Brak uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego ze strony analityków.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie warunkowo pozytywne rekomendacje oraz dwie rekomendacje pozytywne. We wszystkich rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyraźną korzyść kliniczną tebentafuspu w zakresie przeżycia całkowitego, względem standardowej terapii. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację tebentafuspu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku. Należy również zaznaczyć, że CADTH rekomenduje stosowanie leku Kimmtrak u pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo, co pozostaje spójne z wnioskowanym zakresem wskazania.

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z raportem dot. oceny efektywności leku Kimmtrak, na podstawie danych rzeczywistych w warunkach polskich, uzyskano wyższą medianę PFS niż w badaniu rejestracyjnym IMCgp100-202 (10,1 miesiące vs 3,4 miesiąca). Oszacowanie mediany przeżycia całkowitego (OS) było niemożliwe ze względu na niedojrzałość danych. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był niższy w populacji polskiej aniżeli uzyskany w badaniu klinicznym (2% vs 11%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł natomiast odpowiednio 68% w PL oraz 46% w badaniu rejestracyjnym.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kimmtrak (tebentafusp), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mcg/0,5 ml, 1 fiolka. GTIN: 05056416800036
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX75
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tebentafusp to bispecyficzne białko fuzyjne, złożone z receptora komórek T (TCR; domena docelowa) połączonego z fragmentem przeciwciała łączącego się z CD3 (antygen różnicowania komórkowego 3; domena efektorowa). Koniec TCR wiąże się z dużym powinowactwem z peptydem gp100 prezentowanym przez ludzki antygen leukocytarny – A*02:01 ((HLA)-A*02:01)) na powierzchni komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa wiąże się z receptorem CD3 na poliklonalnej komórce T. Synapsa immunologiczna powstaje, gdy domena docelowa TCR tebentafuspu łączy się z komórkami czerniaka błony naczyniowej oka, a domena efektorowa CD3 łączy się z poliklonalnymi komórkami T. Ta synapsa immunologiczna skutkuje przekierowaniem i aktywacją poliklonalnych komórek T, niezależnie od ich pierwotnej swoistości w stosunku do TCR. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Kryteria kwalifikacji do leczenia tebentafusem* 1) wzrost lub zagrożenie rozwoju guza poza gałkę oczną i brak możliwości postępowania terapeutycznego po zastosowaniu dostępnych metod leczenia miejscowego (dopuszczalna jest wcześniejsza resekcja chirurgiczna choroby oligometastatycznej); - lub 2) obecność przerzutów czerniaka błony naczyniowej stwierdzona w badaniach obrazowych wymienionych w punkcie „badania przy kwalifikacji do leczenia***”; 3) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie czerniaka błony naczyniowej oka; 4) potwierdzona obecność antygenu leukocytarnego (HLA)-A*02:01; 5) wiek 18 lat i powyżej; 6) stopień sprawności 0 lub 1 według skali ECOG; 7) odstęp QTc ≤ 500 ms; 8) brak wcześniejszej terapii systemowej czerniaka błony naczyniowej oka (nie dotyczy terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowanej w leczeniu radykalnym pacjentów z chorobą miejscową); 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących i stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL lub wiedzę medyczną; 13) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL. <i>*Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</i> <i>Do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</i> <i>**Badania obrazowe potwierdzające obecność przerzutów:</i> a) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu, b) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, c) badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1630/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.04.2022.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.
Status leku sierocego	TAK EU/3/21/2397 od 16.02.2021
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs).

Źródło: ChPL Kimmtrak, Program lekowy B.163.FM. Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4), EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kimmtrak-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp: 24.03.2026].

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO); <https://www.pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO); <https://pto.com.pl/>;
- Krajowy Ośrodek Monitorujący (KOM); <https://kom.nio.gov.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE); <https://www.nice.org.uk/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>;
- The American Melanoma Foundation (AMF); <https://melanomafoundation.org/>;
- National Cancer Institute (NCI); <https://www.cancer.gov/>.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „*uveal melanoma*”, „*guidelines*”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.03.2026 r. Analizę ograniczono do najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w wytycznych krajowych, ogólnoeuropejskich i amerykańskich. W analizie wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wytyczne kanadyjskie (CCA 2021/2024), amerykańskie (NCI 2025), brytyjskie (Carter 2023/2025, NICE 2025) i europejskie z 2024 roku (EDF/EADO/EORTC).

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują na zasadność stosowania tebentafuspu u pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka z obecnością antygenu (HLA)-A*02:01 jako preferowanej opcji leczenia systemowego. Jednocześnie podkreśla się brak alternatywnych technologii o potwierdzonej skuteczności klinicznej w analizowanym wskazaniu – pozostałe opcje terapeutyczne mają charakter niespecyficzny lub są rekomendowane do rozważenia w ramach badań klinicznych (NCCN 2025).

Tebentafusp uzyskał najwyższy poziom rekomendacji i wiarygodności dowodów (kategoria 1 wg NCCN 2025; I, 2A wg KOM 2024) w porównaniu do innych dostępnych opcji terapeutycznych, takich jak chemioterapia czy immunoterapia.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO 2022	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka – zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Aktualnie stosowanymi metodami leczenia chorych na czerniaka gałki ocznej z przerzutami do wątroby są chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizacja/radioembolizacja lub termoablacja przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe (III, A). W badaniach klinicznych podejmowane są próby z zastosowaniem terapii, których celem jest wpływ na szlak przemian PKC–MAPK, modyfikujących mechanizmy epigenetyczne lub inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego. Jak dotąd badania te nie przyniosły pozytywnych wyników. Wyjątek stanowi zastosowanie tebentafuspu (IMCgp100) – nowej cząsteczki bispecyficznej ukierunkowanej na limfocyty T przy obecności (HLA)-002, która pozwala na uzyskanie korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) zarówno w porównaniu do danych historycznych (badanie II fazy – mediana OS 16,8 miesiąca), jak i aktywnego komparatora (badanie III fazy – odsetek OS rocznych 73% vs 58%, HR=0,51) (I, 2A). Dane dotyczące skuteczności chemioterapii są ograniczone, jednak w wybranych sytuacjach można rozważyć jej zastosowanie. <u>1. Jakość naukowych dowodów:</u> I – Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (ang. randomized clinical trial, RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych RCT bez istotnej heterogeniczności. II – Małe RCT lub duże RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub RCT z istotną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>2. Siła zaleceń:</u> 1 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu. 2A – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu. 2B – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w przypadku którego zespół ekspercki osiągnął umiarkowany poziom konsensusu. 3 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego zespół ekspercki nie osiągnął konsensusu.
KOM 2024	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki opracowane przez zespół ekspertów pod przewodnictwem prof. dr. hab. Piotra Rutkowskiego <u>Czerniak błony naczyniowej oka – leczenie w stadium uogólnienia:</u> • chirurgiczne wycięcie (pod warunkiem obecności pojedynczych ognisk, co zdarza się rzadko), chemoembolizacja/radioembolizacja lub termoablacja przerzutów w wątrobie oraz leczenie systemowe (III, 2A); • w leczeniu systemowym jedynym rekomendowanym lekiem jest tebentafusp (przy obecności (HLA)-A*02:01) (I, 2A). <u>1. Jakość dowodów naukowych:</u> I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (ang. randomized clinical trial, RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności. II – Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością. III – Prospektywne badania kohortowe. IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>2. Siła zaleceń:</u> 1 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 2A – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 2B – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 3 – Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego.
ASCO 2023	Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update Pacjentom z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej, będącym nosicielami (HLA)-A*02:01, należy zaoferować tebentafusp (20 µg jednorazowo w dniu 1., 30 µg jednorazowo w dniu 8. oraz następnie 68 µg raz w tygodniu, aż do progresji). <i>Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2.2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Uveal. Version 2.2026 Wytyczne uwzględniają leczenie naczyń i ciała rzęskowego, ale nie tęczówki. <u>Leczenie choroby przerzutowej</u> Choroba z dominującym zajęciem wątroby: badanie kliniczne (preferowane) lub do rozważenia jedna lub więcej z następujących terapii: • terapie ukierunkowane na wątrobę (ang. <i>liver-directed therapies</i>): ◦ regionalna perfuzja izolacyjna wątroby: – przeszkońska perfuzja wątrobowa melfalanem; ◦ embolizacja (chemioterapia, promieniowanie, immunoterapia); ◦ procedury ablacyjne (ablacja termiczna, krioterapia); ◦ do rozważenia resekcja i/lub radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>, RT); • systemowa terapia; • optymalna opieka wspomagająca / opieka paliatywna. Choroba bez dominującego zajęcia wątroby: badanie kliniczne (preferowane) lub do rozważenia jedna lub więcej z następujących terapii: • systemowa terapia; • optymalna opieka wspomagająca / opieka paliatywna. <u>Systemowa terapia dla przerzutowego lub nieresekcyjnego UM*</u> Preferowane: • jeśli jest to możliwe i klinicznie uzasadnione zalecane jest włączenie do badania klinicznego; • tebentafusp u pacjentów (HLA)-A* 02:01-pozytywnych (kategoria 1); • inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych**: ◦ niwolumab + ipilimumab. Inne zalecane opcje: • inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych**: ◦ ipilimumab; ◦ monoterapia anty PD-1: – pembrolizumab; – niwolumab. W szczególnych okolicznościach: rozważyć jedną lub więcej z następujących opcji: • leki cytostatyczne: ◦ dakarbazyna; ◦ temozolomid; ◦ paklitaksel; ◦ związany z albuminą paklitaksel; ◦ karboplatyna/paklitaksel; • terapia celowana***: ◦ trametynib. <i>*Kolejność wymienionych terapii systemowych w danej sekcji nie odzwierciedla preferowanej kolejności. Wybór leczenia opiera się na ocenie indywidualnego pacjenta, z uwzględnieniem jego charakterystyki, obrazu klinicznego choroby, zasobów i doświadczenia systemu opieki zdrowotnej oraz preferencje pacjenta. Zalecane jest skierowanie do ośrodków z doświadczeniem w leczeniu czerniaka błony naczyniowej.</i> <i>**Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego wykazują słabszą aktywność w czerniaku błony naczyniowej w porównaniu z czerniakiem skóry, choć nadal mogą przynosić trwałe korzyści u niewielkiej części pacjentów.</i> <i>***Wymienione terapie systemowe nie obejmują nowotworów z mutacjami BRAF lub KIT. Zasadniczo UM rzadko wykazują obecność mutacji w genach BRAF lub KIT.</i> <u>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN:</u> <i>Kategoria 1 – Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy 3 lub metaanaliza o wysokiej jakości i dużej mocy), istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A – Na podstawie dowodów niższej jakości, istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B – Na podstawie dowodów niższej jakości, istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3 – Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody wśród członków NCCN co do zasadności interwencji.</i> <i>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i>

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii)	NIE	„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). [redacted] „W związku z tym, że w Polsce immunoterapia nie jest refundowana, a w publikacji Rutkowski 2024 i w badaniu ankietowym (patrz wyżej) eksperci wskazali, że [redacted] [redacted] jako koszty chemioterapii w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto konserwatywnie koszt dakarbazyny”.	Wybór prawidłowy. W analizie klinicznej wyniki skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu zestawiono z wynikami przedstawionymi łącznie dla wszystkich substancji z ramienia komparatora badania IMCgp100-202, tj. chemioterapii (dakarbazyny) oraz immunoterapii (ipilimumabu i pembrolizumabu). Jedynie w zakresie wyników przeżycia całkowitego przeprowadzono porównanie tebentafuspu względem dakarbazyny. Należy jednocześnie wskazać, iż w analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet oparto się na zagregowanych wynikach skuteczności i bezpieczeństwa dla całego ramienia komparatora, natomiast jako jego koszt przyjęto wyłącznie koszt dakarbazyny w monoterapii.

Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy, ze względu na specyfikę analizowanego wskazania, dla którego brak jest jednego powszechnie stosowanego leczenia, chemioterapia stanowi element koszyka różnych terapii, rozumianych jako terapia standardowa. Wnioskodawca wskazuje również, że w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących tebentafusp wyłącznie z chemioterapią, co związane jest z szeroką praktyką kliniczną, która wykracza poza polskie ramy leczenia – aktualnie w Polsce immunoterapia nie podlega refundacji w przedmiotowym wskazaniu.

Ponadto wnioskodawca podkreśla, że badanie IMCgp100-202 odzwierciedla globalną praktykę leczenia mUM, a mała liczebność chorych leczonych w badaniu chemioterapią powoduje, że wydzielanie wyników dla tej podgrupy pacjentów wpływa na niepewność wnioskowania.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności 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).

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo).	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Tebentafusp w monoterapii	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
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 której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).	Niezgodne z założonymi.*	Definicja komparatora obejmuje „koszyk terapii”, w tym również leki immunoonkologiczne, które nie podlegają refundacji w Polsce w ocenianym wskazaniu. Podejście to zostało jednak uzasadnione przez wnioskodawcę w kontekście aktualnej praktyki klinicznej (rozdz. 3.3. niniejszej AWA).
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite; • przeżycie bez progresji choroby; • najlepsza odpowiedź całkowita: ◦ odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; ◦ choroba stabilna; ◦ progresja choroby; ◦ współczynnik kontroli choroby; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	Punkty końcowe niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
Typ badań	• Badania randomizowane z grupą kontrolną; • przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania rzeczywistej praktyki klinicznej.	• 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;	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		• 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. <i>pooled analysis</i>) analiza różnych badań, w tym niespełniających kryteriów włączenia.	
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

* Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak w przypadku publikacji dotyczących oceny interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie pierwotne (10 publikacji) – RCT IMCgp100-202;
 - 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE) (EURACAN 2025);
 - 3 badania wtórne (raport CADTH 2023 oraz przeglądy systematyczne Lanzafame 2026 i Kleinrok 2026)
- Wyżej wymienione przeglądy systematyczne dotyczyły dużo szerszego problemu decyzyjnego niż analizowany, zawierały jednak również opis wyników badania IMCgp100-202.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.03.2026. Poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT				
IMCgp100-202 (Nathan 2021, EPAR Kimmtrak, Hassel 2023, CADTH 2023, NICE CP) NCT03070392 <u>Źródło finansowania:</u> Immunocore, Ltd	Badanie: - fazy III; - otwarte; - randomizowane (2:1); - wieloośrodkowe (ośrodki w 58 miastach w 14 krajach; m.in. w Polsce). Hipoteza: <i>Superiority.</i> Okres obserwacji: Mediana czasu obserwacji: 14,1 mies. (data odcięcia 13 października 2020 r., Nathan 2021); 22,4 mies. (data odcięcia 12 sierpnia 2021 r., raport EMA); 43,3 mies., czas obserwacji minimum 36 miesięcy dla każdego pacjenta (data odcięcia 3 lipca 2023 r., Hassel 2023); 50,6 mies. (data docięcia kwiecień 2024 r. NICE CP). Z uwagi na możliwe korzyści w zakresie przeżycia, dopuszczano efekt przejścia z grupy kontrolnej do grupy tebentafuspu (<i>crossover</i>^d). - Mediana czasu pomiędzy zakończeniem leczenia w ramieniu kontrolnym a rozpoczęciem leczenia po przejściu (<i>crossover</i>) wynosiła ponad 1 rok.	Interwencja: tebentafusp (TEB) w dawkach: 20 mcg w dniu 1., 30 mcg w dniu 8., 68 mcg w dniu 15., następnie 68 mcg raz na tydzień. Komparator: wszyscy pacjenci randomizowani do ramienia komparatora otrzymywali 1 z 3 leków wybranych przez badacza: - dakarbazyne (DAK) – w dawce 1000 mg/m² podawanej 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu; - ipilimumab (IPI) – w dawce 3 mg/kg 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu; - pembrolizumab (PEM) – w dawce 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg lub 200 mg w stałej dawce, 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Wybór preferowanego leku został dokonany przed randomizacją. Populacja (N=378): TEB: n=252; Wybór badacza: n=126: - DAK: n=7; - IPI: n=16; - PEM: n=103. <u>Liczba pacjentów po przejściu (<i>crossover</i>) do TEB (N=16):</u> 14 pacjentów z grupy PEM; 2 pacjentów z grupy IPI.	Kryteria włączenia: - mężczyźni lub kobiety w wieku ≥18 lat w momencie udzielania świadomej zgody na udział 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; - 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 stabilne oraz pod kontrolą przynajmniej przez 28 dni przed pierwszym podaniem badanego leku. Kryteria wykluczenia: - wyniki badań laboratoryjnych wykraczające poza zakres, w tym: - kreatynina w surowicy >1,5 × ULN i/lub klirens kreatyniny (obliczony przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta) <50 mL/minutę; - bilirubina całkowita >1,5 × ULN, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta wykluczanych, jeżeli ich bilirubina całkowita wynosiła >3,0 × ULN lub bilirubina bezpośrednia wynosiła >1,5 × ULN; - aminotransferaza alaninowa (ALT) >3 × ULN;	Pierwszorzędowy: - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) Pozostałe (wybrane): - przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PRS); - najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best overall response</i>, BOR): - ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response ratio</i>, ORR); - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>, SD); - odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>, PR); - progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>, PD); - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR); - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR); - 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 bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>, TRAE) w tym stopnia ≥3.;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Mediana czasu trwania leczenia po przejściu (<i>crossover</i>) wynosiła 4,3 miesiąca.		- aminotransferaza asparaginianowa (AST) $>3 \times \text{ULN}$; - bezwzględna liczba neutrofili $<1,0 \times 10^9/\text{L}$; - bezwzględna liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9/\text{L}$; - liczba płytek $<75 \times 10^9/\text{L}$; o 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 msec podczas przesiewowego elektrokardiogramu (EKG) lub zespół wydłużonego odstępu QT; 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 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	- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do jego przerwania; - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE); - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>, sTEAE).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			w przypadku których nie odnotowano wznowy w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, całkowicie usunięty rak podstawukomórkowy lub kolczystokomórkowy, wszystkie choroby złośliwe uznawane za indolentne i które nigdy nie wymagały leczenia, całkowicie usunięty każdy rodzaj raka in situ; • 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, 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-CSF²) ≤2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku. Lek stymulujący erytropoezę jest dozwolony, o ile jego przyjmowanie rozpoczęło 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	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			do badania do upływu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku.	
RWE				
EURACAN (van der Kooij 2025) <u>Źródło finansowania:</u> brak	<u>Badanie:</u> - retrospektywne; - jednoramienne; - wieloośrodkowe (w 4 ośrodkach, w tym w Polsce); - program wczesnego dostępu do leku. Celem badania była ocena wyników leczenia tebentafusem w warunkach rzeczywistych oraz porównanie ich z wynikami zgłaszanymi w badaniu IMCgp100-202. <u>Okres obserwacji:</u> - mediana obserwacji: 19,0 (zakres: 1-42) mies.	<u>Interwencja:</u> TEB. <u>Komparator:</u> brak. <u>Populacja:</u> TEB: N=175³ (w tym 127 w pierwszej linii leczenia); 43 pacjentów było leczonych w Polsce.	<u>Kryteria włączenia:</u> - histologicznie potwierdzony mUM; - dodatni wynik testu (HLA)-A*02:01. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak (niespełnianie kryteriów włączenia).	- PFS i OS; - wskaźnik odpowiedzi BOR (CR, PR, SD, PD, korzyść kliniczna tj. CR+PR+SD); - zdarzenia niepożądane.

¹Przejście pomiędzy grupami leczenia nie było dozwolone podczas trwania badania, zgodnie z oryginalnym projektem badania. Jednakże na podstawie korzyści w zakresie przeżycia zaobserwowanej podczas pierwszej analizy pośredniej, pacjentom w grupie kontrolnej umożliwiono przejście w celu otrzymania tebentafuspu.

²G-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*).

³W 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.

Źródło: AKL Wnioskodawczy rozdz. 4., 7., aneks 13.5.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.2, 7. oraz aneksie 13.5 (tab. 54 i 56) AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 (opracowania wtórne) oraz aneksie 13.5 (tab. 55) AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, a także korzystano z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, rejestrów badań klinicznych oraz wyszukiwarek internetowych.

Proces wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie wykazuje istotnych uchybień, a jej konstrukcja oraz sposób realizacji umożliwiły właściwą identyfikację i selekcję dostępnych dowodów naukowych. Wyniki wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez Agencję, w ramach którego nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, potwierdzają powyższą ocenę.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego IMCgp100-202 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Należy jednak zaznaczyć, że ocenę jakości badania przeprowadzono w oparciu o wytyczne Cochrane Handbook w wersji 5.1.0 (Higgins 2011), pomimo dostępności nowszych, zaktualizowanych wersji podręcznika (wersja 6.5). Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego wg wnioskodawcy.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu IMCgp100-202 wg wnioskodawcy (Cochrane Handbook, wersja 5.1.0)

Domena	Ryzyko oceniono jako	Komentarz wnioskodawcy
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.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 4.2.2.

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu IMCgp100-202, przeprowadzoną przez analityków wg 2. wersji narzędzia Cochrane (ang. *Cochrane Risk of Bias Tool version 2, RoB 2*).

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu IMCgp100-202 wg analityków Agencji (Cochrane Handbook, wersja 6.5)

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
HRQoL	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia	Wysokie	Niskie	Wysokie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

W zakresie oceny pozostałych badań włączonych do przeglądu analitycy Agencji nie zgłaszają uwag.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono przy użyciu skali NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), przy czym badanie EURACAN zostało ocenione na 7/9 punktów (punkty odjęto ze względu na retrospektywny charakter badania oraz brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania w sposób konsekutywny).

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR 2 – jakość raportu CADTH została określona jako umiarkowana, natomiast dwóch przeglądów systematycznych (Lanzafame 2026 i Kleinrok 2026) jako krytycznie niska.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 4.1.2, 4.2.2 oraz 7.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Zidentyfikowano jedno badanie RCT dla tebentafuspu, które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy. Analiza kliniczna opierała się na jakościowym i ilościowym podsumowaniu wyników jedyne go dostępnego randomizowanego badania IMCgp100-202. Część wyników uzupełniono w oparciu o dane wewnętrzne wnioskodawcy oraz informacje z raportu CADTH.

W analizie klinicznej przedstawiono również wyniki badania dotyczącego oceny tebentafuspu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (EURACAN). Należy zaznaczyć, że oceniana jednostka chorobowa należy do chorób rzadkich i dostępna baza dowodowa, podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, jest ograniczona.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę oraz analityków Agencji

- Ograniczeniem badania IMCgp100-202 jest analiza uwzględniająca komparator w sposób zagregowany oraz brak możliwości wyszczególnienia chemioterapii jako schematu bezpośrednio odpowiadającego praktyce klinicznej w Polsce. Dodatkowo należy wskazać, iż spośród 126 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej jedynie 7 leczono dakarbazyną.
- Badanie IMCgp100-202 miało charakter otwarty (brak zaślepienia), co może stanowić potencjalne ograniczenie. Pomimo że ocena odpowiedzi guza oraz PFS była prowadzona w sposób zaślepiiony, otwarty projekt badania mógł wpływać na wyniki w zakresie subiektywnych punktów końcowych, w szczególności oceny jakości życia (PRO).
- Interpretacja wyników kwestionariuszy oceny jakości życia w badaniu IMCgp100-202 jest ograniczona ze względu na istotny spadek odsetka wypełniania kwestionariuszy w kolejnych cyklach leczenia, w szczególności w ramieniu komparatora.
- W badaniu IMCgp100-202 dopuszczono efekt *crossover* z grupy kontrolnej do tebentafuspu, bez zastosowania standardowych metod korekty, co może wpływać na wiarygodność wyników przeżycia całkowitego. Choć przeprowadzona dodatkowa analiza wskazuje na ograniczony wpływ tego zjawiska, stanowi ono źródło niepewności wyników.
- W badaniu IMCgp100-202 zastosowano odmienne zasady kontynuacji leczenia po progresji choroby – w grupach tebentafuspu oraz immunoterapii dopuszczono możliwość dalszego leczenia mimo progresji, o ile nie wystąpiły kryteria nakazujące bezwzględne przerwanie terapii, podczas gdy w grupie dakarbazyny leczenie przerywano w momencie jej wystąpienia.
- Ze względu na dopuszczenie kontynuacji leczenia po stwierdzeniu progresji choroby w badaniu IMCgp100-202, pacjenci otrzymujący tebentafusp kontynuowali terapię przez około 2 miesiące po jej wystąpieniu. Pomimo iż część pacjentów w grupie kontrolnej również kontynuowała leczenie po progresji, byli oni nieliczni (14,3% w porównaniu do 43,3% w ramieniu tebentafuspu), a mediana czasu trwania terapii po początkowej progresji była znacznie krótsza.
- Krótki czas do uzyskania progresji choroby może nie w pełni odzwierciedlać skuteczność interwencji, ponieważ u części pacjentów leczonych tebentafusem obserwowano zjawisko wczesnej, pozornej progresji przed wystąpieniem opóźnionej korzyści klinicznej.
- Populacja pacjentów badania IMCgp100-202 była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanów i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Wyniki przeglądu systematycznego oparto na badaniu IMCgp100-202 – brak innych badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem.
- Wiarygodność dwóch przeglądów systematycznych włączonych do analizy (Lanzafame 2026 i Kleinrok 2026) oceniano za pomocą narzędzia AMSTAR 2 jako krytycznie niską.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie kliniczne z randomizacją – IMCgp100-202

Ocenę stosowania TEB vs wybór badacza (ang. *investigator choice*, IC) w AKL wnioskodawcy 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);
- 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);
- 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.) – w oparciu o dokument NICE CP, dotyczy jedynie OS.

Wyniki uzupełniono w oparciu o dane wewnętrzne wnioskodawcy oraz informacje z raportu CADTH 2023.

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego. Szczegółowy opis analizy skuteczności znajduje się w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy.

W badaniu IMCgp100-202 ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, tj. 252 chorych w ramieniu TEB i 126 w ramieniu IC.

Przeżycie całkowite (OS)

Stosowanie TEB w porównaniu do IC (PEM, IPI lub DAK) wiązało się z wydłużeniem całkowitego przeżycia oraz z istotnie statystycznym zmniejszeniem ryzyka zgonu.

Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu IMCgp100-202 (populacja ITT)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	TEB	IC	HR (95%CI), p
Liczba pacjentów		n=252	n=126	
43,3 (DCO: 03.07.2023 r.)	Mediana OS (95%CI) [mies.]	21,6 (19,0; 24,3)	16,9 (12,9; 19,5)	0,68 (0,54; 0,87) p<0,05
	Zgony, n (%)	189 (75)	103 (82)	
50,6 (DCO: kwiecień 2024 r.)	Mediana OS (95%CI) [mies.]	21,6 (19,0; 24,3)	16,9 (12,9; 19,5)	0,67 (0,53; 0,86) p<0,05

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*), HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.

Przedstawiono również analizę OS w podgrupie pacjentów leczonych dakarbazyną w ramieniu kontrolnym – uzyskane wyniki były spójne z analizą zagregowaną dla całego ramienia IC, wskazując na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie tebentafuspu w porównaniu z DAK. Liczba 13 pacjentów w ramieniu TEB wynika z przyjętego w badaniu schematu *pre-choice*, w którym wyboru leczenia w ramieniu kontrolnym dokonywano przed randomizacją. Wartość ta odpowiada liczbie pacjentów, u których uprzednio wskazano DAK jako planowaną opcję leczenia, a którzy ostatecznie zostali zrandomizowani do ramienia interwencji.

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS) TEB względem DAK w badaniu IMCgp100-202

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	TEB (n=13)	DAK (n=7)	HR (95%CI), p
43,3 (DCO: 03.07.2023 r.)	Mediana OS, (95%CI) [mies.]	bd	Bd	HR=0,26 (0,10; 0,73) p<0,05
	Zgony, n (%)	9 (69)	7 (100)	

bd – brak danych.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1 oraz publikacja Hassel 2023.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Terapia z wykorzystaniem TEB wiązała się z niewielkim wydłużeniem mediany PFS względem IC oraz istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu.

Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu IMCgp100-202 (populacja ITT)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	TEB (n=252)	IC (n=126)	HR (95%CI), p
43,3 (DCO: 03.07.2023 r.)	Mediana PFS, (95%CI) [mies.]	3,4 (3,0; 5,4)	2,9 (2,8; 3,0)	0,76 (0,60; 0,97) p<0,05

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.2.

Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ORR) był wyższy w grupie leczonej TEB w porównaniu do IC – różnica ta była istotna statystycznie. Analogicznie, w zakresie współczynnika kontroli choroby (DCR ≥ 12 tyg.), odsetek pacjentów z kontrolą choroby był wyższy w grupie TEB, przy zachowanej istotności statystycznej różnicy.

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w badaniu IMCgp100-202

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	TEB (n=252)	IC (n=126)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
43,3 (DCO: 03.07.2023 r.)	ORR (CR+PR), n (%)	28 (11)	6 (5)	2,50 (1,01; 6,21) p=0,048	0,06 (0,01; 0,12) p=0,02
	Odpowiedź całkowita (CR) n (%)	1 (<1)	0	1,51 (0,06; 37,31) p=ns	0,004 (-0,01; 0,02) p=ns
	Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	27 (11)	6 (5)	2,40 (0,96; 5,97) p=0,06	0,06 (0,01; 0,11) p=0,03
	Choroba stabilna (SD), n (%)	87 (35)	28 (22)	1,85 (1,13; 3,02) p=0,02	0,12 (0,03; 0,22) p=0,01
	Progresja choroby (PD), n (%)	132 (52)	82 (65)	0,59 (0,38; 0,92) p=0,02	-0,13 (-0,23; -0,02) p=0,02
	DCR (CR/PR/SD ≥ 12 tyg.)*, n (%)	115 (46)	34 (27)	2,27 (1,43; 3,62) p=0,0005	0,19 (0,09; 0,29) p=0,0002

ns – nieistotne statystycznie.

*Zdefiniowany jako CR lub PR lub SD ≥ 12 tyg.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.5.

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

W ramieniu TEB obserwowano krótszy czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz nieznacznie dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy IC. Nie przedstawiono wyników porównawczej analizy statystycznej TTR oraz DOR między ramionami badania.

Tabela 13. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniu IMCgp100-202

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	TEB (n=28)	IC (n=6)
43,3 (DCO: 03.07.2023 r.)	Mediana DOR, mies. (95%CI)	11,1 (bd)	9,7 (bd)
	Mediana TTR, mies. (95%CI)	2,9 (1,2; 22,2)	4,1 (2,0; 11,8)

bd – brak danych.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.4.

Ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL)

Oceny jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów w badaniu IMCgp100-202 dokonano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Opisane poniżej wyniki pochodzą dla DCO: 13.10.2020 r. z danych raportu EMA oraz z raportu CADTH 2023. Oceny dokonywano na początku badania, w momencie C1D1 (ang. *cycle 1 day 1*), 1. dnia każdego cyklu do etapu C5D1, a następnie co czwarty cykl począwszy od C9D1 oraz na końcu leczenia. Pacjenci rozpoczynający okres obserwacji po progresji choroby kontynuowali zarówno ocenę EORTC-QLQ-C30 jak i EQ-5D-5L w 12. tygodniowych odstępach.

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 IC 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.

W grupie leczonej TEB odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusze przekraczał 50% do 29. cyklu, podczas gdy w grupie IC odsetek ten spadł poniżej 50% w większości punktów czasowych po 17. cyklu. Analogiczna sytuacja była obserwowana na etapie C25D1 oraz podczas ostatniego pomiaru, kiedy odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusze zmniejszył się w grupie kontroli do 33%.

Zmiana w wartości wyniku EQ-5D-5L VAS była zbliżona w obydwu grupach. Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w jakości życia pomiędzy ramieniem TEB a ramieniem IC.

Tabela 14. Wynik EQ VAS w badaniu IMCgp100-202 (populacja ITT) (data odcięcia 13.10.2020)

Punkt końcowy	TEB (n=95)	IC (n=45)	MD (95%CI), p
Zmiana względem wartości początkowej wyniku EQ-VAS, wartość (SD)	-10,1 (22,5)	-11,7 (21,4)	1,60 (-3,06; 6,26), p=ns

EQ VAS – EQ Visual Analogue Scale; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia ważona różnic (ang. *mean difference*).

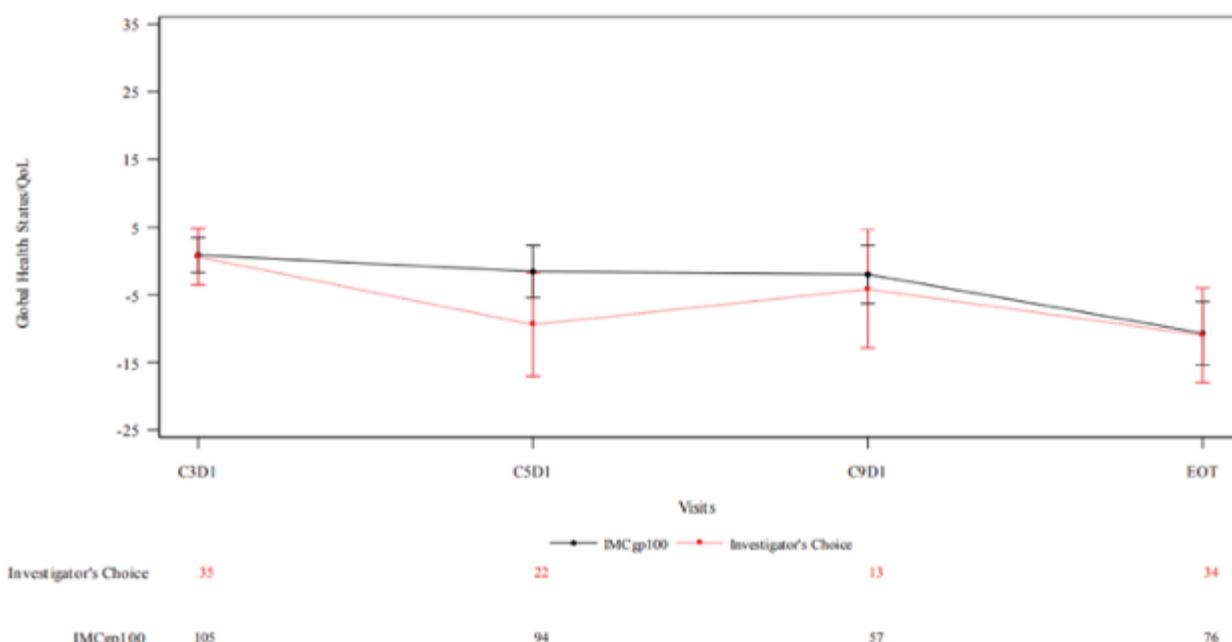
Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.6 oraz raport CADTH 2023.

EORTC-QLQ-C30

Odsetek wypełnienia kwestionariuszy utrzymywał się powyżej 50% do 29. cyklu w ramieniu TEB, natomiast w ramieniu leczenia według wyboru badacza spadł poniżej 50% po 17. cyklu – do około 33% w C29D1.

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

W zakresie domeny dotyczącej ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health status*, GHS), średnie zmiany od wartości początkowej były porównywalne w obu grupach badania (-10,42 w grupie TEB i -10,54 w grupie IC) – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (MD [wg metody najmniejszych kwadratów, ang. *the least squares*, LS]=0,334; p=ns). W odniesieniu do domen dotyczących zmęczenia, bezsenności i zaparć zaobserwowano zróżnicowane wyniki pomiędzy grupami. W zakresie zmęczenia odnotowano istotnie klinicznie i statystycznie korzystniejszą zmianę w grupie TEB w porównaniu z grupą kontrolną (10,9 vs 20,1; MD [LS]=-9,259; p=0,04). Podobny wynik na korzyść TEB stwierdzono w domenie bezsenności w punkcie C5D1 (-9,3 vs 2,8; p=0,02). Natomiast w zakresie zaparć istotnie statystycznie korzystniejszy wynik uzyskano w grupie IC w porównaniu z TEB (3,2 vs -3,5; p=0,03).



Rysunek 1. 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 – wybór badacza.

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.6.

Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

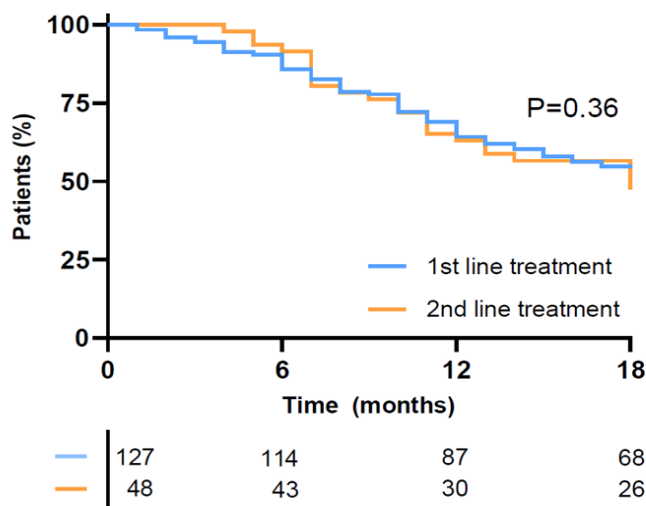
EURACAN 2025

W badaniu EURACAN wzięło udział 175 pacjentów: 127 (73%) otrzymało tebentafusp w leczeniu pierwszej linii, a 48 (27%) przyjmowało wcześniej inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego i/lub chemioterapię.

W publikacji wyodrębniono wyniki dotyczące OS oraz PFS dla pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo. Nie przedstawiono jednak wartości liczbowych, a wyniki zaprezentowano wyłącznie w postaci krzywych Kaplana–Meiera. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS i OS pomiędzy pacjentami leczonymi w pierwszej linii a pacjentami otrzymującymi leczenie TEB w kolejnej linii.

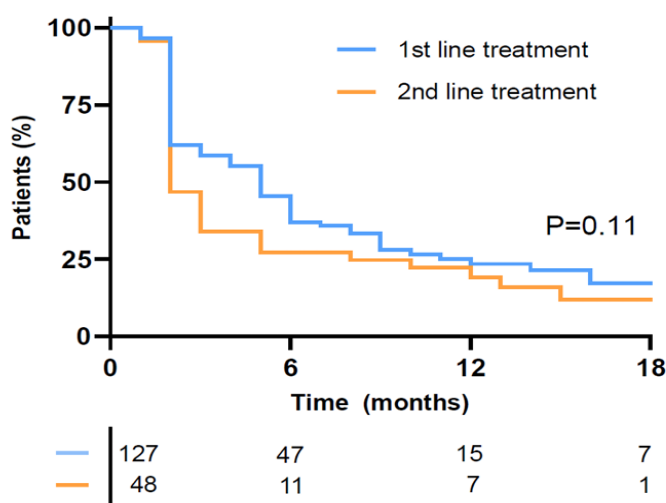
Mediana OS w całej populacji wyniosła 20 miesięcy (95%CI: 15,3; 24,6), a mediana PFS – 4 miesiące (95%CI: 2,7; 5,3). Roczny wskaźnik OS wyniósł ok. 64%. Przeżycie było istotnie niższe u pacjentów z podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) lub przerzutami pozawątrobowymi.

Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, u 1 pacjenta wystąpiła całkowita odpowiedź (CR), u 7 pacjentów (4%) częściowa odpowiedź (PR), a u 82 pacjentów (47%) stabilna choroba (SD). U 90 pacjentów (52%) w badaniu zaobserwowano korzyść kliniczną (CR+PR+SD).



Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EURACAN w zależności od wcześniejszych linii leczenia – krzywe Kaplana-Meiera

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7.4.



Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EURACAN w zależności od wcześniejszych linii leczenia – krzywe Kaplana-Meiera

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7.4.

Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności AOTMiT⁷

W marcu 2026 r. opublikowano raport oceniający efektywność leczenia tebentafuspem na podstawie danych pozyskanych z bazy SMPT dla programu lekowego B.163.FM. „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” oraz systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ. 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 (data odcięcia danych: 29.10.2025 r.).

Mediana OS wśród chorych leczonych TEB w ramach programu lekowego (PL) nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS była wyższa w grupie pacjentów leczonych w ramach PL w porównaniu do pacjentów z badania IMCgp100-202 (10,1 mies. vs 3,4 mies.).

Ocenę odpowiedzi na leczenie zaraportowano u 49 pacjentów. Nie odnotowano pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie, podczas gdy w badaniu IMCgp100-202 odnotowano 1 pacjenta z CR (0% vs <1%). Częściową odpowiedź (PR) w PL uzyskał 1 pacjent, natomiast w badaniu IMCgp100-202 odpowiedź tę

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLIKimmtrak%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci.pdf> [dostęp: 14.04.2026].

osiągnęło 27 chorych (PR: 2% vs 11%; ORR: 2% vs 11%). Stabilizację choroby stwierdzono u 43 pacjentów w PL oraz u 87 pacjentów w badaniu IMCgp100-202 (66% vs 35%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł odpowiednio 68% w PL oraz 46% w badaniu IMCgp100-202.

Oceny jakości życia dokonano jedynie dla niewielkiej liczby pacjentów z PL w każdym z punktów kontrolnych. Występowały ponadto niespójności w wynikach pomiędzy wykorzystywanymi instrumentami oceny jakości życia. Ze względu na niską jakość raportowanych danych, wnioskowanie na ich podstawie nie jest możliwe.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia oceny efektywności (m.in. mała liczba pacjentów, krótki czas trwania obserwacji pacjentów w programie lekowym, brak możliwości porównania z alternatywną terapią), wyniki dotyczące skuteczności stosowania leku Kimmtrak należy interpretować z dużą ostrożnością.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie kliniczne z randomizacją – IMCgp100-202

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji 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 IC. Przedstawione poniżej wyniki dotyczące bezpieczeństwa dotyczą DCO 03.07.2023 r. (mediana czasu obserwacji 43,3 mies.).

TEAE występowały częściej w grupie TEB w porównaniu do grupy wyboru badacza, ale istotność statystyczną wyniku wykazano jedynie w odniesieniu do parametru OR. Ciężkie TEAE raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do IC.

Istotnie statystycznie częściej w grupie TEB w porównaniu do grupy IC występowały wszystkie TRAE oraz TRAE w stopniu ≥ 3 . TRAE prowadzące do przerwania leczenia występowały z niewielką częstością w obydwu grupach (różnica wyników nie osiągnęła istotności statystycznej). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w żadnej z grup.

Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie TEB 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.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa. Szczegóły dotyczące zareportowanych zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu IMCgp100-202

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		OR (95%CI), p	RD (95%CI), p
	TEB	IC		
TEAE	245/245 (100)	107/111 (96)	20,55 (1,10; 385,12) p=0,04	0,04 (-0,001; 0,07) p=0,055
sTEAE	79/245 (32)	24/111 (22)	1,73 (1,02; 2,92) p=0,04	0,11 (0,01; 0,20) p=0,03
TRAE łącznie	244/245 (100)	91/111 (82)	53,63 (7,09; 405,36) p=0,0001	0,18 (0,10; 0,25) p<0,00001
TRAE ≥ 3 łącznie	116/245 (47)	20/111 (18)	4,09 (2,37; 7,06) p<0,00001	0,29 (0,20; 0,39) p<0,00001
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	5/245 (2)	6/111 (5)	0,36 (0,11; 1,22) p=ns	-0,03 (-0,08; 0,01) p=ns

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.

Poniżej przedstawiono najczęściej występujące w badaniu IMCgp100-202 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Tabela 16. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) w badaniu IMCgp100-202

TEB (n=245)			IC (n=111)		
Zdarzenia niepożądane, n (%)*	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Zdarzenia niepożądane, n (%)*	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3
Zespół wyrzutu cytokin	217 (89)	2 (1)	Wysypka	30 (27)	0
Wysypka	204 (83)	46 (19)	Zmęczenie	28 (25)	1 (1)
Gorączka	187 (76)	11 (5)	Świąd	25 (23)	0
Świąd	171 (70)	11 (5)	Biegunka	16 (14)	3 (3)
Dreszcze	120 (49)	2 (1)	Podwyższony poziom lipazy	8 (7)	6 (5)
Nudności	110 (45)	3 (1)			
Zmęczenie	103 (42)	7 (3)			
Niedociśnienie	93 (38)	9 (4)			
Podwyższony poziom lipazy	36 (15)	9 (4)			

*Przedstawione zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowane u przynajmniej 20% pacjentów (dowolnego stopnia) lub przynajmniej 2% pacjentów (≥3 stopnia) w obu grupach.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6 oraz publikacja Hassel 2023.

Porównano częstość występowania wysypki, świądu, zmęczenia i podwyższonego poziomu lipazy – wszystkie występowały częściej w ramieniu TEB, chociaż istotności statystycznej nie osiągnięto w odniesieniu do parametru OR w przypadku podwyższonego poziomu lipazy:

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

W zakresie zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w przypadku TRAE dowolnego stopnia najczęściej raportowano w ramieniu TEB: podwyższony poziom AST (21%), podwyższony poziom ALT (20%), podwyższony poziom lipazy (15%). Z kolei w przypadku TRAE ≥3 stopnia stwierdzono: podwyższony poziom AST (6%), podwyższony poziom ALT (4%) oraz podwyższony poziom lipazy (4%).

Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – EURACAN 2025

U 32 pacjentów (18%) odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) stopnia 3. lub 4. w trakcie leczenia. Nie stwierdzono zdarzeń stopnia 5. Większość AE stanowiła wysypka stopnia 3. (56%, 18 pacjentów), natomiast u jednego pacjenta rozwinęła się wysypka stopnia 4. Niesprecyzowane AE stopnia 3. obejmowały desaturację oraz nasilenie bólu po paliatywnej radioterapii. Wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy i zmniejszały się z czasem.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) oraz dodatkowo analizy kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

Porównywane interwencje

Za komparator dla monoterapii lekiem Kimmtrak (tebentafusp) przyjęto chemioterapię („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 bywają leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry”).

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli z dodatnim wynikiem (HLA)-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, spełniający kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawiono w ramach analizy wrażliwości, przy czym jedyną kategorią kosztów różnicującą obie perspektywy są koszty testów w kierunku (HLA)-A*02:01.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (38 lat). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto horyzont czasowy 33 lata.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy wykorzystaniu dostarczonego przez wnioskodawcę globalnego modelu, przygotowanego w programie Microsoft Excel. Model został następnie zaadaptowany do warunków polskich.

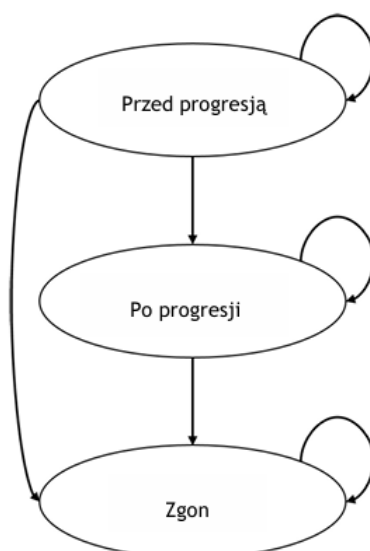
W analizie zastosowano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM) w celu określenia odsetka pacjentów dla każdego stanu zdrowia w każdym cyklu modelu.

W modelu uwzględniono trzy wykluczające się stany zdrowia:

- przed progresją – stan wejściowy do modelu;
- po progresji – zdefiniowany zgodnie z PFS, jako obejmujący pacjentów z potwierdzoną progresją choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych;
- zgon – stan absorbujący.

Wymienione powyżej stany zdrowia reprezentują etapy choroby w przerzutowym UM i są zgodne z pierwszorzędnym (OS) i drugorzędnym (PFS) punktem końcowym skuteczności, raportowanymi w badaniu IMCgp100-202. Obłożenie stanu, tj. odsetek żyjących pacjentów w stanach PFS i PD pochodzą z krzywych dla PFS i OS z badania IMCgp100-202.

Schemat modelu wnioskodawcy, z zaznaczonymi możliwymi przejściami między poszczególnymi stanami zdrowia przedstawiono na rycinie poniżej.



Rysunek 4. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Źródło: AE wnioskodawcy rozdz. 4.3.

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi 1 tydzień, uwzględniono także korektę połowy cyklu. Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 5. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

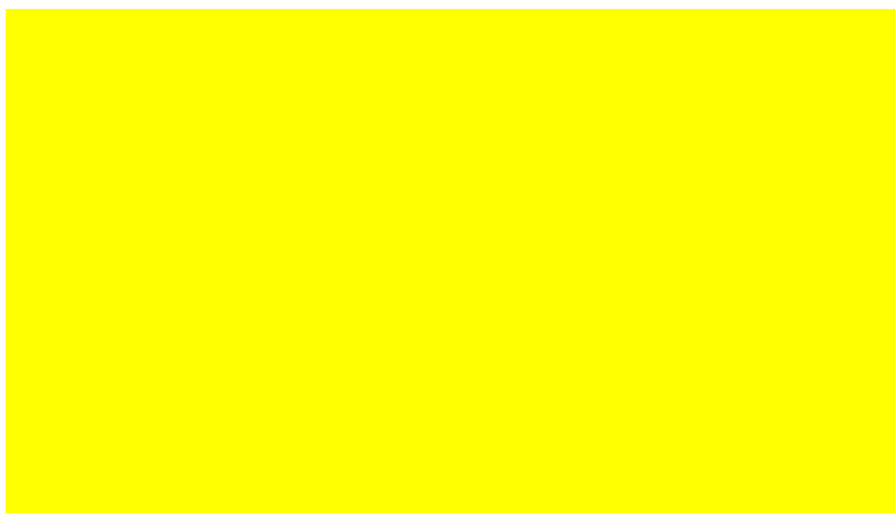
Skuteczność kliniczna

Efekty zdrowotne uwzględnione w analizie wnioskodawcy modelowano w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy III IMCgp100-202, w którym bezpośrednio porównano monoterapię tebentafusem z terapią wybraną przez badacza (pembrolizumab, ipilimumab, dakarbazyna). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4. niniejszej AWA (patrz też: rozdz. 2. niniejszej AWA).

W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- czas do progresji choroby (PFS);
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS) – wg krzywej OS wyznaczano odsetek pacjentów w stanie „zgon”;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych – w modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym, które raportowano u co najmniej 3% chorych w którymkolwiek z ramion badania, a także zaburzenia endokrynologiczne i zapalenia jelita grubego wszystkich stopni.

Dodatkowo wykorzystano pochodzący z badania IMCgp100-202 czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD), do oszacowania czasu ekspozycji na leczenie oraz związanych z tym kosztów. Wybór krzywej TTD wynika ze specyfiki terapii tebentafusem, umożliwiającej jej kontynuację pomimo progresji choroby. Podejście to jest zgodne zarówno z protokołem badania jak i zapisami ChPL oraz wnioskowanego programu lekowego. W ramieniu IC krzywe PFS i TTD są zbieżne. Natomiast w ramieniu TEB, ze względu na możliwość kontynuacji leczenia po progresji choroby, koszty leków oszacowano na podstawie TTD zamiast PFS, aby uniknąć ich niedoszacowania. Dane TTD w modelu dostosowano tak, aby nigdy nie były wyższe niż OS (tj. jedynie żyjący pacjenci mogą otrzymać leczenie).



Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerwania leczenia w populacji ITT dla DCO czerwiec 2023

Źródło: AE wnioskodawcy rozdz. 5.1.3.

Długookresową skuteczność leczenia z badania IMCgp100-202 ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony-gamma). Dostosowywane modele poddano ocenie w zakresie stopnia dopasowania do danych obserwowanych oraz klinicznej wiarygodności ekstrapolowanej części krzywej. Ocena ta opierała się na kryteriach informacyjnych AIC i BIC oraz na wizualnym porównaniu z krzywymi Kaplana-Meiera. Ekstrapolowaną część krzywej w ramieniu IC porównywano z danymi historycznymi. W przypadku braku danych literaturowych korzystano z opinii ekspertów w zakresie wiarygodności klinicznej na etapie tworzenia modelu. W ramach analizy podstawowej dla OS w ramieniu TEB zastosowano model przedziałowy od 26 miesięcy z rozkładem Gompertza, natomiast w ramieniu komparatora rozkład uogólniony gamma. Dla PFS i TTD w analizie podstawowej przyjęto model hybrydowy.

Szczegółowy opis modelowania skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdz. 5.1 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków i koszty podania;
- koszty monitorowania;
- koszty kolejnych terapii;
- koszty opieki końca życia;
- koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Szczegóły w rozdz. 5.2 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z opiniami ekspertów uczestniczących w opracowaniu modelu, progresja choroby nie jest dobrym wskaźnikiem jakości życia pacjentów z czerniakiem, a u chorych z przerzutowym UM jakość życia pozostaje względnie stabilna aż do około sześciu miesięcy przed zgonem. W związku z tym, w opinii wnioskodawcy, bardziej odpowiednie jest modelowanie przy zastosowaniu użyteczności opartych na czasie do zgonu. Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności, jednak nie odnalazł żadnych danych właściwych do zastosowania w modelu. Z powodu braku wystarczającej liczby obserwacji według kategorii czasu do śmierci z badania IMCgp100-202, w analizie podstawowej AE wartości użyteczności dla stanów zdrowia zaczerpnięto z danych literaturowych (NICE 2017⁸). Wnioskodawca w analizie podstawowej uwzględnił spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wartości i spadki użyteczności uwzględnione w modelu przedstawiono szczegóły w rozdz. 5.1.5 AE wnioskodawcy.

⁸ NICE dot. oceny pembrolizumabu w zaawansowanym czerniaku, nieleczonym wcześniej ipilimumabem, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/chapter/4-Consideration-of-the-evidence> [dostęp: 30.03.2026].

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	tebentafusp	IC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		1 806 362
RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Źródło: Plik obliczeniowy AE wnioskodawcy, rozdz. 8.1 AE wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie tebentafuspu w miejsce IC jest [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania tebentafusp vs IC wyniósł ok. [redacted] w wariancie z RSS oraz
 ok. 1,8 mln zł bez uwzględnienia RSS. [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę tebentafuspu nad IC w populacji docelowej (badanie IMCgp100-202), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR przedstawionej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania tebentafusp vs IC jest równy wysokości progu⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana cena jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (zmiana wnioskowania, największy wzrost kosztów inkrementalnych). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdziałach 7. oraz 8. AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TEB ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorem testowano następujące parametry i założenia (łącznie 27 scenariuszy):

- alternatywną długość horyzontu czasowego;
- alternatywne dyskontowanie;
- alternatywną powierzchnię ciała;
- alternatywny poziom zgodności z zalecanym dawkowaniem (*adherence*);
- alternatywny rozkład parametryczny do modelowania OS w ramieniu TEB/IC;

⁹244 821 zł/QALY

- alternatywny sposób ekstrapolacji prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby oraz czasu do przerwania leczenia;
- alternatywne źródła i wartości użyteczności;
- alternatywne sposoby rozliczania kosztu leku;
- alternatywne koszty diagnostyki;
- alternatywny koszt komparatora;
- alternatywny koszt podania TEB;
- alternatywne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- alternatywne koszty monitorowania BSC oraz koszty opieki terminalnej;
- alternatywne koszty kolejnych linii leczenia;
- alternatywne koszty podania chemioterapii.

Wyniki przedstawiono zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS. Żaden z testowanych scenariuszy nie powodował zmiany wnioskovania. W wariancie z RSS, największy wpływ na wyniki CUA miały:

- przyjęcie standardowego modelu parametrycznego log-logistycznego dla przeżycia całkowitego w ramieniu TEB (wzrost ICUR o ok. 70% względem analizy podstawowej);
- korekta OS w ramieniu IC w celu dopasowania do danych z publikacji Rutkowski 2024, jako odpowiadających komparatorowi w warunkach polskich (spadek ICUR o ok. 30% względem analizy podstawowej);
- zmiana rozliczania TEB na płacone jedynie za zużyte mg (spadek ICUR o ok. 30% względem analizy podstawowej);
- brak dyskontowania (spadek ICUR o ok. 30% względem analizy podstawowej).

Pozostałe parametry analizy powodowały niewielką zmianę wartości ICUR (<10%).

W odpowiedzi na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań, wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki analizy wrażliwości dla założenia wartości współczynnika *adherence* dla tebentafuspu 42,4% (odpowiadającego wynikom badania IMCgp100-202). W przyjętym scenariuszu nastąpił spadek ICUR o ok. 60%, co spowodowało zmianę wnioskovania w wariancie z RSS. Na tej podstawie można wnioskować, że poziom *adherence* stanowi parametr istotnie wpływający na wyniki analizy. Jednocześnie należy zauważyć, że w warunkach polskich tebentafusp jest stosowany w ramach programu lekowego, pod ścisłym nadzorem, w związku czym znaczne rozbieżności dawkowania rzeczywistego od zalecanego wydają się mało prawdopodobne. W dostępnych danych SMPT dotyczących produktu leczniczego Kimmtrak brak informacji odnoszących się do *adherence*.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Terapia tebentafusem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej.



Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie TEB vs IC, wariant z RSS

Źródło: AE wnioskodawcy rozdz. 8.3.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W ramach AE efekty zdrowotne zostały przedstawione dla koszyka terapii („wybór badacza” z badania IMCgp100-202), podczas gdy jako koszt komparatora przyjęto tylko koszt dakarbazyny.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 38-letni (dożywczy) horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wykorzystano wartości użyteczności z badania KEYNOTE-006 dotyczące czerniaka skóry. Wartości te zostały skorygowane przy użyciu współczynnika korekty wyliczonego na podstawie wyników badania IMCgp100-202. Wnioskodawca w AE nie odwołuje się bezpośrednio do badania KEYNOTE-006, tylko do raportu NICE oceniającego tebentafusp w Wielkiej Brytanii. NICE uznało przyjęcie ww. wartości użyteczności za zasadne, z pewnymi ograniczeniami.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	–

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki przedstawione w AKL, analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Ograniczenia dotyczące AKL mogą mieć również wpływ na wnioskowanie z AE. W AE wnioskodawcy przedstawiono zidentyfikowane przez niego ograniczenia:

- „Przyjęta skuteczność ramienia kontrolnego jest jednakże zawyżona. Po pierwsze ramię kontrolne nie zostało skorygowane o fakt przejścia chorych z grupy kontrolnej do grupy interwencji (ang. crossover) w badaniu IMCgp100-202 po pierwszej dacie odcięcia (październik 2020 r.), co przełożyło się na raportowane dłuższe przeżycie w ramieniu kontrolnym w porównaniu z danymi historycznymi przedstawionymi w rozdziale 5.1.1. Ponadto w grupie kontrolnej w badaniu IMCgp100-202 liczącej 126 chorych 119 (prawie 95%) leczonych było immunoterapią a tylko 7 chorych chemioterapią (dakarbazyną). Korekta ta powoduje zmniejszenie ICUR/ICER o ok. 1/3”. (AE rozdz. 9).
- „Obliczenie liczby przypadków chorych progresujących (ale nadal żyjących) w każdym cyklu modelu nie było możliwe i prowadziło do pewnych sprzecznych z intuicją wyników – stanowi to ograniczenie modeli pola pod krzywą”. (AE rozdz. 5.2.3.).

Do kwestii ograniczeń odniesiono się w rozdz. 9. AE wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zaimplementowane dane dotyczące zdarzeń niepożądanych pochodzą z badania IMCgp100-202, w którym nie wyodrębniono zdarzeń wynikających ze stosowania dakarbazyny. Uwzględniono zaburzenia endokrynologiczne i zapalenia jelita grubego o dowolnym stopniu ciężkości, które są związane głównie z działaniem ipilimumabu i pembrolizumabu.
- Podstawowe założenia modelu nie odzwierciedlają w pełni warunków polskich. W modelu jako koszty komparatora przyjęto konserwatywnie koszt dakarbazyny. W analizie wrażliwości cenę komparatora arbitralnie zwiększono o jedną trzecią, co może nie odpowiadać rzeczywistym kosztom stosowanych w Polsce schematów chemioterapii.

W AE wnioskodawcy uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy w większości przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną. Ponadto wnioskodawca wskazał, iż w ramach:

- walidacji wewnętrznej przeprowadzono systematyczne testowanie modelu, sprawdzono poprawność zaprogramowania arkuszy i formuł, przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu równych lub skrajnych wartości parametrów;
- walidacji zewnętrznej zestawiono przewidywane wartości OS i PFS z wynikami uzyskanymi dla ramienia komparatora w badaniu IMCgp100-202 oraz z wynikami trzech dodatkowych badań klinicznych dotyczących przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Wnioskodawca załączył procedurę walidacji modelu.

W rozdziale 6. AE wnioskodawcy wskazano: „W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz

ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.2. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu”. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy jest w tym punkcie niespójna, ponieważ w rozdz. 6.2 napisano: „Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w analizowanym problemie decyzyjnym i odnaleziono jedną publikację pełnotekstową (Luo 2023) oraz 2 raporty HTA (CADTH, NICE 2021) spełniające kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 12.2)”. W rozdz. 12.2 przedstawiono wyniki przeglądu analiz ekonomicznych, z którego wynika, że odnaleziono trzy opisane wyżej dokumenty.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Zweryfikowano również aktualność kosztów przyjętych w modelu wnioskodawcy względem najbardziej aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 17.03.2026 r.¹⁰ – nie stwierdzono rozbieżności kosztowych.

¹⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. na 1 kwietnia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> [dostęp: 17.04.26].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przedstawiono również perspektywę wspólną (tj. płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2026 roku.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Model oparto o założenia i wyniki analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 5. niniejszej analizy weryfikacyjnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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

Udziały w rynku

Wariant podstawowy przyjęto na podstawie oszacowań zawartych w raporcie AOTMiT dot. technologii Kimmtrak¹¹.

Wariant uzupełniający przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W scenariuszu istniejącym założono, że udziały rynkowe leczenia chemioterapią (dakarbazyną w monoterapii) będą wynosić 100%. Z kolei w scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku produkt leczniczy Kimmtrak osiągnie [REDACTED] udziałów w rynku [REDACTED], natomiast w drugim roku przejmie on [REDACTED] udziałów w rynku. Przyjęto, że wniosek będzie dotyczyć okresu stabilnego (tebentafusp jest już finansowany od lipca 2024 r. w ramach Funduszu Medycznego).

Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (z pominięciem kosztów kolejnych terapii).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	180 / [REDACTED]*	180 / [REDACTED]*

¹¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/Kimmtrak_reoptr.pdf [dostęp: 8.04.2026].

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	ok. 50	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	75 (70; 80) / *	75 (70; 80) / *

*wariant podstawowy (Kimtrak – Załącznik do Raportu AOTMiT nr 9/2023) / wariant uzupełniający (badanie ankietowe przeprowadzone w grupie 4 ekspertów)
Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 3.1.4.

Komentarz analityków Agencji:

Na podstawie Uchwał Rady NFZ oraz publikacji Rutkowski 2024, wnioskodawca oszacował, że liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi ok. 50.

W odpowiedzi na pismo dot. niezgodności względem wymagań minimalnych, na podstawie najnowszych danych z 2025 r. (eZdrowie), wnioskodawca przedstawił, że liczba chorych leczonych tebentafusem wynosiła 74.

Zgodnie z danym uzyskanymi z bazy SMPT, na potrzeby raportu z oceny efektywności oraz jakości leczenia lekiem Kimtrak¹², w okresie od 1 lipca 2024 r. do 29 października 2025 r. do leczenia TEB w ramach programu lekowego B.163.FM. zakwalifikowano 72 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka, z czego 65 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku.

W przesłanej do Agencji opinii, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, oszacowała liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego na ok. 150, z czego tebentafusp w I roku byłby stosowany u ok. 50%. Ekspert oparła wyniki na danych KRN, wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Rutkowski 2024 i szacunkach własnych.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – Perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Bez RSS		RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	97 301 461	97 301 461		

Źródło: Plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy, rozdz. 4.2. i 4.3. BIA wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o kontynuacji finansowania tebentafuspu ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 97,3 mln zł w 1. i w 2. roku.

¹² <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/Kimtrak%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci.pdf> [dostęp: 1.04.2026].

Wariant uzupełniający

Z kolei w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 84,3 mln zł w 1. i w 2. roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla kluczowych parametrów, które mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników – wzrost rocznych wydatków inkrementalnych względem oszacowań w każdym ze scenariuszy nie przekraczał 20%.

Potwierdzono, że niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania tebentafuspu w docelowej populacji chorych wiązało się z dodatkowym obciążeniem budżetowym.

Najwyższy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych względem obu wariantów miało zwiększenie liczebności chorych (wariant podstawowy vs wariant uzupełniający: wzrost wydatków o ok. 7% vs o ok. 18% w 1. i 2. roku). Uzyskane wyniki były spójne w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Największy spadek wydatków inkrementalnych względem obu wariantów – podstawowego i uzupełniającego – uzyskano przy założeniu zmiany rozliczania za całe fiołki TEB na płatność jedynie za zużyte mg leku (spadek o ok. 32% w wariancie z RSS oraz o ok. 34% w wariancie bez RSS w 1. i 2. roku), a także zmiany współczynnika zgodności (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem dla tebentafuspu (spadek wydatków o ok. 5% i 8% odpowiednio dla współczynnika 95% i 92% w 1. i 2. roku) oraz zmniejszenie liczebności chorych (wariant podstawowy vs wariant uzupełniający: spadek wydatków inkrementalnych o ok. 7% vs o ok. 5% w 1. i w 2. roku). W zakresie zmiany współczynnika zgodności oraz zmniejszenia liczebności chorych uzyskane wyniki były spójne w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, znajduje się w rozdz. 3.8. BIA wnioskodawcy, a wyniki samej analizy w rozdz. 4. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca przyjął cenę hurtową brutto za opakowanie dakarbazyny (10 fioł. po 100 mg) jako 183,16 zł, przy czym zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.12.2025 r. oraz zgodnie z obowiązującym (Obwieszczeniem MZ z dnia 17.03.2026 r.), cena ta wynosi 192,33 zł. Podobnie w przypadku opakowania 10 fioł. po 200 mg, przyjęta w BIA cena hurtowa brutto wyniosła 366,32 zł, przy czym zgodnie z Obwieszczeniem wynosi ona 366,34 zł. Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe nieścisłości nie wpływają na średni koszt za mg leku przyjęty przez wnioskodawcę w analizach, a dane kosztowe zawarte w arkuszu kalkulacyjnym są prawidłowe.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W podziale rynku uwzględniono komparator, którego koszty przyjęto w analizie ekonomicznej (dakarbazyne). W analizie klinicznej wyniki skuteczności i bezpieczeństwa tebentafuspu zestawiono z wynikami przedstawionymi łącznie dla wszystkich substancji z ramienia komparatora badania IMCp100-202, tj. chemioterapii (dakarbazyne) oraz immunoterapii (ipilimumabu i pembrolizumabu). Jedynie w zakresie wyników przeżycia całkowitego przeprowadzono porównanie tebentafuspu względem dakarbazyne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku zostały przedstawione przez wnioskodawcę w wariantcie podstawowym w oparciu o liczbę pacjentów oszacowanych w Raportcie AOTMiT dotyczącym oceny technologii lekowej Kimmtrak. Dodatkowo, w wariantcie uzupełniającym przedstawiono liczbę pacjentów oszacowanych na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	W dostarczonym modelu BIA nie przedstawiono powyższych informacji. Oszacowano koszty leku w poszczególnych latach analizy. W analizie podstawowej rozliczono koszty TEB po ilości fiolek, które zostały zużyte w trakcie cyklu leczenia. Z kolei w analizie wrażliwości przyjęto rozliczenie na podstawie ilości mg, tj. rzeczywiście zużytej ilości leku w przeliczeniu na pacjenta.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA, rozdz. 7):

- W badaniu ankietowym eksperci wskazali, że w Polsce *Jako koszty chemioterapii przyjęto (dotyczy to scenariusza istniejącego i nowego) zatem, analogicznie jak analizie ekonomicznej, upraszczając koszty stosowania dakarbazyne w monoterapii. Jest to założenie konserwatywne, (jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu i najprawdopodobniej podawany „przy okazji” hospitalizacji związanej z chorobą (...)).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i dane kosztowe analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

W ramach weryfikacji poprawności dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Oceniono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Zweryfikowano również aktualność kosztów przyjętych w modelu wnioskodawcy względem najbardziej aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 17.03.2026 r.¹³ – nie stwierdzono rozbieżności kosztowych.

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. na 1 kwietnia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> [dostęp: 17.04.26].

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych zwrócono się również z pytaniem o ewentualne uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii odnośnie do kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie, wskazała: „*Ponieważ najczęstszą lokalizacją ujawnienia przerzutów jest wątroba i czas w jakim najczęściej się pojawiają to 2-5 lat, uważam, że warto uwzględnić w kryteriach kwalifikacji konieczność potwierdzenia mikroskopowego tylko w sytuacji niejednoznacznego obrazu radiologicznego i gdy ujawniono zmiany > 3 lat oczywiście gdy przerzuty występują w samej wątrobie.*”

Uwagi analityków AOTMiT

Nie stwierdzono różnic pomiędzy zapisami uzgodnionego programu lekowego a zapisami aktualnie obowiązującego PL B.163.FM (od lipca 2024 roku).

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Kimmtrak i tebentafusp. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 warunkowo pozytywne rekomendacje oraz 2 rekomendacje pozytywne. We wszystkich rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyraźną korzyść kliniczną tebentafuspu w zakresie przeżycia całkowitego względem standardowej terapii. W rekomendacji CADTH zalecono refundację tebentafuspu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym obniżenia ceny leku. Należy również zaznaczyć, że CADTH rekomenduje stosowanie leku Kimmtrak u pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo, co pozostaje spójne z wnioskowanym zakresem wskazania. Szczegóły rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla leku Kimmtrak (tebentafusp) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025 Wielka Brytania Link	W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.	Rekomendacja pozytywna warunkowo Tebentafusp jest rekomendowany zgodnie z zakresem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyłącznie przy spełnieniu warunków określonych w porozumieniu handlowym. <u>Uzasadnienie:</u> • Nie istnieje standardowa terapia przeznaczona specyficznie dla pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym (zaawansowanym) czerniakiem błony naczyniowej oka z dodatnim HLA-A02:01. • Dane z badań klinicznych sugerują, że tebentafusp może wydłużać całkowity czas przeżycia pacjentów oraz czas do progresji choroby w porównaniu ze standardowym leczeniem. • Lek spełnia kryteria terapii wydłużającej życie u pacjentów u kresu życia oraz prawdopodobnie prowadzi do wydłużenia przeżycia.
CADTH 2023 (CDA-AMC) Kanada Link	W leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.	Rekomendacja pozytywna warunkowo Lek Kimmtrak powinien być refundowany, w pierwszej linii leczenia, wyłącznie u dorosłych pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka, u których: • guz jest nieoperacyjny lub występują przerzuty, • potwierdzono obecność antygenu (HLA)-A*02:01. Pacjenci powinni być w stosunkowo dobrym stanie ogólnym (tj. posiadać dobry stan sprawności, oceniony przez specjalistę). Nowotwór ośrodkowego układu nerwowego powinien być kontrolowany albo nie powinno występować zajęcie mózgu. Lek Kimmtrak powinien być refundowany wyłącznie wówczas, gdy: • jest przepisywany przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka oraz zespołu uwalniania cytokin, • koszt terapii zostanie obniżony. <u>Uzasadnienie:</u> • Dane z badania klinicznego wykazały, że tebentafusp poprawia przeżycie całkowite w porównaniu z dakarbazyną, pembrolizumabem lub ipilimumabem u chorych z mUM, dodatnich w kierunku HLA-A*02:01 w pierwszej linii leczenia, odpowiadając tym samym na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zgłaszaną przez pacjentów. • Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych przeprowadzonej przez CADTH, lek Kimmtrak nie stanowi opłacalnego rozwiązania dla systemu ochrony zdrowia przy publicznej cenie katalogowej, w związku z czym wymagana jest redukcja ceny. • Przy założeniu publicznych cen katalogowych, szacuje się, że Kimmtrak może generować koszty rządu ok. 54 mln dolarów w ciągu najbliższych 3 lat dla

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		publicznych planów lekowych. Szacunki wpływu na budżet obciążone są jednak niepewnością.
G-BA 2024 Niemcy Link	W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.	Rekomendacja pozytywna Rezolucja Wspólnego Komitetu Federalnego (G-BA) w sprawie zmiany Dyrektywy Lekowej (Załącznik XII) – ponowna ocena leku sierocego po przekroczeniu progu 30 mln EUR obrotu. <u>Uzasadnienie:</u> • Wyniki z badania klinicznego wskazują na wyraźną korzyść kliniczną tebentafuspu w zakresie OS względem komparatorów (dakarbazyne, ipilimumab, pembrolizumab). • Znacząca poprawa w zakresie OS przewyższa ryzyko związane z gorszym, w porównaniu do komparatorów, profilem bezpieczeństwa. • Ze względu na zbyt niskie i nierównomierne odsetki odpowiedzi dotyczące jakości życia w badaniu, G-BA uznał je za niemożliwe do oceny.
HAS 2023 Link	Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, (HLA)-A*02:01-pozytywnych.	Rekomendacja pozytywna W dniu 25 maja 2023 r. HAS wydała pozytywną decyzję o przedłużeniu wczesnego dostępu do leku Kimmtrak dla pacjentów w ocenianym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> • Czerniak błony naczyniowej oka to rzadka choroba, która charakteryzuje się złym rokowaniem – często prowadzi do przerzutów i może przyczyniać się do utraty wzroku u chorych. • Obecnie brak jest celowanego leczenia w tym wskazaniu, a wykorzystywana w terapii pacjentów chemioterapia oraz immunoterapia są podawane w ramach <i>off-label</i>. • Choroba ma szybko postępujący charakter, a odroczenie terapii może doprowadzić do nieodwracalnego, pogorszonego rokowania. • Lek Kimmtrak został uznany za innowacyjny, ponieważ reprezentuje nową klasę terapeutyczną i wykazał przewagę w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego względem komparatora w badaniu RCT. • Profil bezpieczeństwa tebentafuspu uznano za akceptowalny.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 23. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Belgia	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Bułgaria	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Chorwacja	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Cypr	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Czechy	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Francja	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Grecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Holandia	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Irlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Islandia	Tak	Tak	Nieresekcyjny lub przerzutowy UM		
Liechtenstein	Nie	Nie	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Łotwa	Nie	Nie	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Rumunia	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Słowacja	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Słowenia	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Szwajcaria	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Szwecja	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		
Węgry	Nie	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Niereseekcyjny lub przerzutowy UM		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Kimmtrak jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W każdym spośród 20 krajów tebentafusp jest refundowany w leczeniu niereseekcyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (UM).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

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, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2026.
Analiza kliniczna	Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2026.
Analiza ekonomiczna	Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2026.
Analiza wpływu na budżet	Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	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, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2026.

Badania pierwotne i wtórne

EURACAN 2025	van der Kooij, M. K., et al., Real-life data on tebentafusp in metastatic Uveal melanoma patients from four EURACAN Expert Centres. European Journal of Cancer 2025;227. doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115634 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804925004162?via%3Dihub .
Hassel 2023	Hassel, J. C., et al., Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. New England Journal of Medicine 2023;389(24):2256-2266. DOI: 10.1056/NEJMoa2304753.
Kleinrok 2026	Kleinrok, J., et al., Bispecific T-Cell Engagers, Cell Therapies, and Other Non-Checkpoint Immunotherapies for Metastatic Uveal Melanoma: A Narrative Review. Journal of Clinical Medicine. 2026;15(2):641. doi.org/10.3390/jcm15020641
Lanzafame 2026	Lanzafame, K., et al., Adverse Events and Toxicity of Systemic Treatments for Uveal Melanoma: A Systematic Review. Cancers 2026;18(5):781. DOI: 10.3390/cancers18050781
Nathan 2021	Nathan, P., et al., Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. New England Journal of Medicine 2021;385(13):1196-1206. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
Raport CADTH 2023	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Reviews 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. Canadian Journal of Health Technologies April 2023;3(4). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596611/pdf/Bookshelf_NBK596611.pdf .

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2023	Seth, R., et al., Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update, J Clin Oncol 2023;41(30): 4794-4820 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01136 [dostęp: 26.03.2026].
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Tebentafusp (reassessment of an orphan drug > EUR 30 million turnover limit: uveal melanoma, HLA-A*02:01positive). https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-10494/2024-05-16_Tebentafusp_D-995_TrG_EN.pdf [dostęp: 26.03.2026].
CADTH 2023 (CDA-AMC)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Reimbursement Recommendation Tebentafusp (Kimmtrak): For the treatment of human leukocyte antigen (HLA)-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. Canadian Journal of Health Technologies January 2023;3(1), https://www.cda-amc.ca/tebentafusp [dostęp: 26.03.2026].
HAS 2023	Haute Autorite de Sante, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/kimmtrak_decision_et_avis_ctap184.pdf [dostęp: 26.03.2026].
KOM 2024	Rutkowski P., i in., Wytoczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki 2024, Wersja 2. Krajowy Ośrodek Monitorujący https://kom.nio.gov.pl/czerniak-i-inne-nowotwory-skory [dostęp: 26.03.2026].

NCCN 2.2026	National Comprehensive Cancer Network. (2026) Melanoma: Uveal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2026 – March 18, 2026 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1488 [dostęp: 26.03.2026].
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. Technology appraisal guidance. TA1027. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1027/resources/tebentafusp-for-treating-advanced-uveal-melanoma-pdf-2973528339267013 [dostęp: 26.03.2026].
PTO 2022	Rutkowski P., i in., Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka – zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, NOWOTWORY J Oncol 2022;72 [dostęp: 26.03.2026].
Pozostałe publikacje	
ChPL Kimmtrak	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_pl.pdf (ostatnia aktualizacja: 09.12.2025 r.).
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kimmtrak-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [dostęp: 24.03.2026].
EPAR Kimmtrak	European Public Assessment Report Kimmtrak https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.03.2026].
Gelmi MC 2024	Gelmi, M. C., et al., Uveal melanoma: Current evidence on prognosis, treatment and potential developments. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology 2024;13(2). DOI:10.1016/j.apjo.2024.100060 [dostęp: 22.03.2026].
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów https://onkologia.org.pl/pl [dostęp: 24.03.2026].
NICE 2017	Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab; https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/chapter/4-Consideration-of-the-evidence [dostęp: 26.03.2026].
NICE 2024	Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441] https://www.nice.org.uk/guidance/ta1027/evidence/final-draft-guidance-2-committee-papers-pdf-13617071967
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/100/ [dostęp: 26.03.2026].
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/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r [dostęp: 26.03.2026].
Ocena efektywności Kimmtrak	Raport z oceny efektywności dla leku Kimmtrak, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2026 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/Kimmtrak%20raport%20oceny%20efektywno%C5%9Bci.pdf
Oceny technologii o wysokiej innowacyjności	Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2023 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/Kimmtrak_reopr.pdf [dostęp: 8.04.2026].
Raporty refundacyjne Centrali NFZ	Raporty refundacyjne Centrali NFZ za: 2024 rok https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html ; 2025 rok https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8903.html ; styczeń 2026 roku https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8919.html [dostęp: 14.04.2026].
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253); https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696 .