

Warszawa, dnia 8 września 2026 roku

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Rondo ONZ 1
00-124 Warszawa

Szanowny Pan

Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 31 lipca 2026 r. znak sprawy:
OTOW.4131.8.2026 – lek Tevimbra

Szanowny Panie Prezesie,

w nawiązaniu do pisma z dnia 31 lipca 2026 r. znak sprawy: OTOW.4131.8.2026, odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) lub nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11)”:

- Tevimbra, tislelizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720598340280,

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.¹, niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

¹ 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.

I Aktualna praktyka kliniczna

1. *Dotyczy doboru komparatorów w analizach HTA*

W odpowiedzi na uwagę AOTMiT dotyczącą doboru komparatorów, w szczególności braku uwzględnienia toripalimabu jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji, Wnioskodawca pragnie podkreślić, że **wniosek refundacyjny dla tislelizumabu został złożony w dniu 31 marca 2026 r.**, podczas gdy **toripalimab został objęty refundacją dopiero od 1 lipca 2026 r.** Tym samym w momencie złożenia wniosku **toripalimab nie stanowił technologii refundowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.** W konsekwencji dobór komparatorów przyjęty w przedłożonych analizach był zgodny ze stanem refundacyjnym obowiązującym na dzień złożenia wniosku oraz spełniał minimalne wymagania dotyczące analiz HTA. **Późniejsze objęcie toripalimabu refundacją nie powoduje konieczności retrospektywnego rozszerzenia zakresu analiz o technologię, która w momencie ich przedłożenia nie stanowiła refundowanej praktyki klinicznej.** W związku z powyższym **Wnioskodawca stoi na stanowisku, że przedłożone analizy nie wymagają w tym zakresie dostosowania.**

Jednocześnie, odnosząc się do prośby AOTMiT o przedstawienie porównania wyników stosowania tislelizumabu i toripalimabu w populacji pacjentów z NPC, należy zaznaczyć, że **przeprowadzenie formalnego i wiarygodnego porównania względnej skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji wymagałoby wykonania kompleksowego przeglądu systematycznego baz informacji medycznej**, obejmującego identyfikację pełnego zakresu dostępnych dowodów, ocenę ich jakości i heterogeniczności oraz weryfikację możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Formułowanie kategoriycznych wniosków na podstawie wybiórczo zidentyfikowanych badań, bez przeprowadzenia takiego procesu, byłoby obciążone istotnym ryzykiem błędu. Niemniej dostępne dowody naukowe, obejmujące **przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz dane z rzeczywistej praktyki klinicznej**, wskazują na **porównywalną skuteczność tislelizumabu i toripalimabu w leczeniu NPC^{2,3,4}**. Dla obu terapii obserwowano zbliżone korzyści kliniczne względem chemioterapii, w tym w zakresie PFS i OS, a dostępne dane **nie wskazują na istotne statystycznie ani klinicznie różnice pomiędzy tislelizumabem i toripalimabem.**

II Aktualność przedstawionych analiz

1. W odpowiedzi na uwagę AOTMiT dotyczącą aktualności analiz pragnie wyjaśnić, że:
 - Publikacje Pei 2023 oraz Tang 2023 zostały zweryfikowane i w konsekwencji uzupełniono analizę ekonomiczną w zakresie wyników przeglądu oraz walidacji konwergencji.
 - W odpowiedzi na uwagę Agencji przeprowadzono aktualizacyjne przeszukanie baz informacji medycznej. W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy, a

² Manoharan S, Ying Ying L. (2026) Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for locoregionally advanced, recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review of phase III randomised controlled trials. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 399(2):1987–1998.

³ Han J, Zeng N, Tian K, Liu Z, She L, Wang Z, He J, Chen N. (2023) First-line immunotherapy combinations for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: An updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Head & Neck* 45(9):2246–2258.

⁴ He D, Zhang Y, He S, Zhang Y, Dai K, Xu C, Huang Y. (2024) Predictive progression outcomes and risk stratification in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma who received first-line immunochemotherapy. *Clin Transl Oncol* 26(5):1209–1219.

tym samym nie stwierdzono przesłanek do zmiany dotychczasowych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

- Przeanalizowano również wskazane przez AOTMiT prace Sun 2026, NCCN 2026 v2 oraz SEOM 2026. Należy podkreślić, że dokumenty te zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, tj. po 31.03.2026 r. w związku z czym nie zostaną uwzględnione w analizach. Niemniej, wychodząc naprzeciw uwadze AOTMiT, Wnioskodawca dokonał ich dodatkowej weryfikacji. Publikacja Sun 2026 stanowi przegląd systematyczny z metaanalizą, a jej wyniki wskazują na wysoką skuteczność inhibitorów PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią w NPC, przy czym tislelizumab wykazywał szczególnie korzystne wyniki w zakresie długoterminowego OS. Z kolei pozostałe prace, tj. NCCN 2026 v2 oraz SEOM 2026 to odpowiednie wytyczne amerykańskie i wytyczne hiszpańskie. Wskazane dokumenty nie zmieniają wniosków wynikających z dotychczas przeprowadzonych analiz, a jednocześnie potwierdzają miejsce tislelizumabu w leczeniu pacjentów z NPC oraz jego znaczenie jako jednej z opcji terapeutycznych w tej populacji.
- W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono obowiązujące na dzień złożenia wniosku obwieszczenie MZ oraz komunikat DGL z dnia 26.02.2026 r. Dane z tych źródeł służyły wyłącznie do określenia kosztów chemioterapii stosowanej w ramach komparatora oraz kolejnych liniach. Przed złożeniem wniosku opublikowany został komunikat DGL z dnia 26.03.2026 r., jednak ze względu na zbyt krótki czas do złożenia wniosku oraz brak istotnych różnic w cenach uwzględnionych leków nie został on uwzględniony w analizach (por. Tabela 1). Ponadto przed datą złożenia wniosku opublikowane zostało obwieszczenie MZ z dnia 17.03.2026 r. Niemniej jednak jego publikacja pozostawała bez wpływu na koszty leków uwzględnionych w analizie (ceny oficjalne były wyższe niż ceny z komunikatu DGL), a formalnie obwieszczenie to jeszcze nie obowiązywało w dniu złożenia wniosku. W konsekwencji, przedłożone analizy są aktualne w zakresie danych kosztowych.

Na dziś najbardziej aktualnym komunikatem DGL jest komunikat z dnia 21.08.2026 r. (por. Tabela 1). Analiza cen wskazuje, że koszty uwzględnionych leków utrzymują się na stabilnym poziomie.

Ostatecznie nie aktualizowano analiz w zakresie kosztów, gdyż wyniki zmieniłyby się w minimalnym stopniu, a wnioskowanie pozostałoby zachowane.

Tabela 1.
Porównanie kosztów chemioterapii pomiędzy komunikatami DGL

Substancja	Koszt za mg – średnia z 12 miesięcy		
	Na podstawie komunikatu DGL z 26.02.2026 r. – dane uwzględnione w analizie	Na podstawie komunikatu DGL z 26.03.2026 r.	Na podstawie komunikatu DGL z 21.08.2026 r.
Cisplatyna	0,63 zł	0,63 zł	0,63 zł
Gemcytabina	0,07 zł	0,07 zł	0,07 zł
Docetaksel	1,19 zł	1,24 zł	1,36 zł
Paklitaksel	0,39 zł	0,39 zł	0,40 zł
Kapecitabina	0,003 zł	0,003 zł	0,003 zł

III Niezgodności w ramach analizy klinicznej

1. W odpowiedzi na uwagę AOTMiT Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że **minimalne wymagania określone w § 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia nie nakładają obowiązku przedstawienia szczegółowej charakterystyki technologii opcjonalnych**. Wymagają natomiast **opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania**. Informacje te zostały przedstawione w przedłożonej dokumentacji (APD, Rozdz. 8), w związku z czym **analiza spełnia w tym zakresie minimalne wymagania określone w Rozporządzeniu** i nie wymaga uzupełnień w tym zakresie.

2. W odpowiedzi na uwagę AOTMiT dotyczącą faktu, iż do badania RATIONALE-309 włączono wyłącznie pacjentów z populacji azjatyckiej, **Wnioskodawca pragnie podkreślić, że kwestia ta została szczegółowo omówiona w ramach AKL, Rozdz. 9 oraz Rozdz. 10.**

Pomimo że populację badania RATIONALE-309 stanowili wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego, dostępne dane nie wskazują, aby czynnik ten w sposób istotny ograniczał możliwość odniesienia uzyskanych wyników do populacji europejskiej. Za zasadnością ekstrapolacji wyników przemawia szereg przesłanek dotyczących zarówno właściwości tislelizumabu, jak i wyników jego globalnego programu klinicznego, a także dotychczasowa praktyka AOTMIT/MZ:

- **mechanizm działania niezależny od pochodzenia etnicznego** – tislelizumab, podobnie jak inne inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego skierowane przeciwko PD-1, działa poprzez blokowanie szlaku PD-1/PD-L1 i przywracanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej⁵. **Leki należące do tej klasy, takie jak pembrolizumab czy niwolumab, są szeroko stosowane zarówno w populacjach azjatyckich, jak i europejskich, bez konieczności różnicowania terapii ze względu na pochodzenie etniczne.** Mechanizm działania tislelizumabu nie daje zatem biologicznych podstaw do oczekiwania jakościowo odmiennego efektu terapeutycznego u pacjentów z populacji europejskiej.
- **brak klinicznie istotnego wpływu rasy na farmakokinetykę** – dostępne dane nie wskazują na klinicznie istotne różnice w ekspozycji na tislelizumab pomiędzy pacjentami rasy białej i azjatyckiej. **U pacjentów z populacji europejskiej stosuje się takie samo dawkowanie tislelizumabu jak u pacjentów azjatyckich, bez konieczności modyfikacji dawki ze względu na rasę lub pochodzenie etniczne⁶.**
- **globalny program badań klinicznych tislelizumabu potwierdza skuteczność również w populacjach pozaazjatyckich** – poza badaniem RATIONALE-309 skuteczność tislelizumabu oceniano w globalnych badaniach III fazy obejmujących również pacjentów z Europy i Ameryki Północnej. Badania RATIONALE-302 i RATIONALE-306 dotyczyły zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), natomiast RATIONALE-305 – zaawansowanego HER2-ujemnego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-

⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf

⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf

przełykowego (GC/GEJC). We wszystkich tych badaniach (Tabela 2) wykazano korzyść kliniczną z zastosowania tislelizumabu, bez sygnału wskazującego na osłabienie efektu w populacji europejskiej lub pozaazjatyckiej (p dla interakcji >0,05). Szczególnie istotnych danych dostarcza RATIONALE-302, w którym efekt leczenia wśród pacjentów z Europy i Ameryki Północnej był zgodny z wynikiem uzyskanym w całej populacji badania. Wyniki te mają dodatkowe znaczenie ze względu na płaskonabłonkową histologię ESCC, zbliżoną do dominującej histologii NPC i wspierają możliwość uogólnienia skuteczności tislelizumabu na populację o innym pochodzeniu rasowym i etnicznym niż dominująca w badaniach NPC populacja azjatycka.

Tabela 2.
Zestawienie wyników dla tislelizumabu w populacji ogólnej i podgrupach wyszczególnionych w zależności od regionu lub rasy^{7, 8, 9, 10, 11, 12}

Badanie	Wskazanie	Punkt końcowy	Populacja / podgrupa		Wynik	p dla interakcji
RATIONALE-302 (TIS vs CTH)	2L ESCC	OS	Ogólna		HR = 0,69 [0,57; 0,84]	ND
			Region	Azja	HR = 0,73 [0,59; 0,90]	0,271
				Europa/Am. Pół.	HR = 0,55 [0,35; 0,87]	
			Rasa	Azjatycka lub inna	HR = 0,72 [0,59; 0,90]	0,269
				Kaukaska	HR = 0,53 [0,32; 0,87]	
		PFS	Ogólna		HR = 0,83 [0,67; 1,01]	ND
			Region	Azja	HR = 0,81 [0,64; 1,02]	0,457
				Europa/Am. Pół.	HR = 0,97 [0,64; 1,47]	
RATIONALE-306 (TIS+CTH vs CTH)	1L ESCC	OS	Ogólna		HR = 0,68 [0,56; 0,82]	ND
			Region	Azja	HR = 0,67 [0,54; 0,84]	0,79
				Inne	HR = 0,66 [0,45; 0,96]	
			Region	Azja (z wykl. Japonii)	HR = 0,70 [0,56; 0,89]	0,20
				Japonia	HR = 0,49 [0,24; 0,99]	
			Inne		HR = 0,66 [0,45; 0,96]	
		PFS	Ogólna		HR = 0,60 [0,49; 0,74]	ND
			Region	Azja	HR = 0,62 [0,50; 0,76]	0,807
				Inne	HR = 0,59 [0,41; 0,83]	
			Ogólna		HR = 0,80 [0,70; 0,92]	ND
RATIONALE-305 (TIS+CTH vs CTH)	1L GC/GEJC	OS	Ogólna		HR = 0,83 [0,70; 0,97]	0,479
			Rasa	Azjatycka	HR = 0,83 [0,70; 0,97]	
				Kaukaska	HR = 0,71 [0,53; 0,95]	
			Inna		HR = 0,53 [0,19; 1,48]	
		PFS	Region	Azja	HR = 0,83 [0,70; 0,97]	0,340
				Europa/Am. Pół.	HR = 0,71 [0,54; 0,94]	
			Ogólna		HR = 0,78 [0,67; 0,90]	ND
			Region	Wschodnia Azja	HR = 0,76 [0,64; 0,90]	0,547
				Reszta świata	HR = 0,84 [0,63; 1,11]	

W nawiasie kwadratowym [] podano 95% przedział ufności. 1L, pierwsza linia leczenia; 2L, druga linia leczenia; CTH, chemioterapia; DOR, czas trwania odpowiedzi; ESCC, rak płaskonabłonkowy przełyku; GC, rak żołądka; GEJC, rak połączenia żołądkowo-przełykowego; HR, współczynnik hazardu; ND, nie dotyczy; NNH, liczba pacjentów, których należy narazić na leczenie, aby wystąpiło jedno dodatkowe zdarzenie niepożądane; NNT, liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać

⁷ Shen L et al. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. JCO 40(26):3065–3076.
⁸ Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping L, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, et al. (2023) Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology 24(5):483–495.
⁹ Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, Zimina AV, Bai Y, Shi J, Lee K-W, Wang J, Poddubskaya E, Pan H, Rha SY, Zhang R, et al. (2024) Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. BMJe078876.
¹⁰ HTAC (2025). Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/096/AW/96_AW_DRe.423.1.3.2025_Tevimbra_B.58_I_linia_AKL.pdf
¹¹ HTAC (2025). Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/097/AW/97_AW_DRe.423.1.2.2025_Tevimbra_AKL.pdf
¹² HTAC (2025). Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9099-98-2025-zlc>

jedną dodatkową korzyść terapeutyczną; OR, iloraz szans; ORR, ogólna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite; PFS, przeżycie wolne od progresji; RD, różnica ryzyka; TIS, tislelizumab; TRAE, zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

- **epidemiologia NPC – dominujący udział pacjentów azjatyckich w badaniu RATIONALE-309** należy rozpatrywać przede wszystkim w kontekście specyficznej epidemiologii raka nosogardła, którego częstość występowania jest zdecydowanie większa w Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej niż w Europie¹³. Prowadzenie badania w krajach azjatyckich wynika zatem przede wszystkim z koncentracji przypadków NPC w tym regionie i możliwości rekrutacji odpowiednio licznej populacji pacjentów, a nie z przesłanek wskazujących na ograniczenie skuteczności tislelizumabu do populacji azjatyckiej.
- **stanowisko agencji regulatorowych** – możliwość odnoszenia wyników dotyczących tislelizumabu do populacji europejskiej znajduje potwierdzenie w ocenie regulatorowej. **EMA dopuściła tislelizumab do stosowania w UE, w tym w leczeniu pierwszej linii nawrotowego lub przerzutowego NPC w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną**, tym samym uznając dane kliniczne pochodzące z badań przeprowadzonych w całości lub w przeważającej mierze w populacji azjatyckiej za wystarczające do rejestracji terapii w populacji europejskiej¹⁴. Dodatkowo FDA w ocenie farmakokinetycznej wykazała, że **rasa (m.in. biała vs azjatycka) nie stanowi istotnej zmiennej wpływającej na farmakokinetykę tislelizumabu i nie wiąże się z klinicznie istotnymi różnicami w ekspozycji na lek**¹⁵. Stanowiska regulatorów wspierają zatem założenie, że przewaga lub wyłączny udział pacjentów azjatyckich w części badań klinicznych tislelizumabu **nie stanowi sam w sobie przesłanki podważającej możliwość ekstrapolacji uzyskanych wyników na populację europejską**.
- **doświadczenia z innymi inhibitorami PD-1 w NPC** – analogiczna sytuacja dotyczy toripalimabu, dla którego kluczowe badanie III fazy **JUPITER-02 przeprowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej (100% pacjentów)**¹⁶. Pomimo braku bezpośrednich danych klinicznych z populacji europejskiej toripalimab został objęty refundacją w Polsce¹⁷. Oznacza to, że **AOTMiT oraz MZ w procesie oceny tej technologii nie uznały wyłącznego udziału populacji azjatyckiej w badaniu klinicznym za ograniczenie uniemożliwiające ekstrapolację wyników na populację polską**, a tym samym refundację.

Podsumowując, brak pacjentów europejskich w badaniu RATIONALE-309 nie stanowi podstawy do kwestionowania możliwości wykorzystania jego wyników w warunkach polskich. Brak wpływu rasy na farmakokinetykę i dawkowanie, potwierdzona skuteczność tislelizumabu w populacji europejskiej oraz pozytywna ocena EMA jednoznacznie wspierają możliwość ekstrapolacji wyników RATIONALE-309 na populację europejską, w tym polską. Co więcej, analogiczne podejście zastosowano w przypadku refundowanego w Polsce toripalimabu, którego kluczowe badanie w NPC również obejmowało wyłącznie pacjentów azjatyckich.

¹³ GLOBOCAN (2022). Nasopharynx. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/4-nasopharynx-fact-sheet.pdf>

¹⁴ EMA. (2025) Tevimbra. Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf

¹⁵ FDA (2019). Multi-disciplinary Review and Evaluation – BLA 761417. Tislelizumab-jsgr (TEVIMBRA). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/761417Orig1s000MultidisciplineR.pdf

¹⁶ Mai H, Chen Q, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(20):1961–1970. doi:10.1001/jama.2023.20181

¹⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r>

3. Wnioskodawca pragnie wskazać, że § 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia wskazany w piśmie **określa wymagany zakres charakterystyki badań włączonych do przeglądu a nie opisu opracowań wtórnych**. W odniesieniu do opracowań wtórnych wymagane jest „wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b” (§ 4 ust. 1 pkt 5). Rozporządzenie nakłada zatem obowiązek wskazania zidentyfikowanych przeglądów systematycznych spełniających określone kryteria włączenia, **nie wskazuje natomiast na konieczność przedstawienia dla każdego opracowania wtórnego szczegółowej charakterystyki wszystkich zastosowanych interwencji, uzyskanych wyników, ograniczeń ani pełnego zakresu wniosków autorów publikacji**. Niezależnie od powyższego, **w ramach AKL (Rozdz. 7.) przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych opracowań wtórnych oraz ich wyniki i wnioski w zakresie odpowiadającym analizowanemu pytaniu klinicznemu**. Zakres prezentowanych informacji został dostosowany do celu AKL i obejmował dane istotne z punktu widzenia analizowanego problemu decyzyjnego. Tym samym **zakres informacji przedstawionych w AKL spełnia wymagania określone w Rozporządzeniu**, a jednocześnie obejmuje dodatkowe informacje z opracowań wtórnych istotne dla analizowanego problemu klinicznego. Oczekiwanie przedstawienia pełnego opisu wszystkich interwencji, wyników, ograniczeń i wniosków zawartych w poszczególnych opracowaniach wtórnych **wykracza poza zakres wskazany wprost w § 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia**.

4. Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia wymagane jest przedstawienie **wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu**, a wymóg ten został spełniony w ramach AKL. Rozporządzenie nie nakłada natomiast obowiązku przedstawienia szczegółowej charakterystyki wszystkich zastosowanych narzędzi i skal. Niezależnie od powyższego należy podkreślić, że **szczegółowy opis kryteriów RECIST przedstawiono w APD (Rozdz. 2.6.2.)**, natomiast **wyniki dotyczące jakości życia w AKL opatrzone komentarzem umożliwiającym właściwą interpretację wyników uzyskiwanych w poszczególnych skalach i kwestionariuszach (Rozdz. 6.1.5.)**. W związku z powyższym Wnioskodawca uznaje, że przedstawiony zakres informacji jest wystarczający i **nie wymaga dodatkowego uzupełnienia**.

Ponadto Wnioskodawca wskazuje, że **Rozporządzenie nie określa szczegółowego sposobu prezentacji ani opisu wyników analizy bezpieczeństwa**. Z kolei wytyczne HTA wymagają przedstawienia wyników w tabelach a obowiązek ten został spełniony.

Warto jednak zaznaczyć, że dane dotyczące zgonów zostały uwzględnione w ramach **oceny skuteczności terapii (przeżycie całkowite)**; obserwowano **niższą częstość zgonów w grupie TIS w porównaniu z grupą PLC**, przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Jednocześnie w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano **TEAE prowadzące do zgonu oraz TRAE prowadzące do zgonu**, dla których również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Tym samym dane dotyczące zgonów zostały uwzględnione w AKL w zakresie adekwatnym do charakteru ocenianych punktów końcowych, a **Wnioskodawca nie identyfikuje konieczności dodatkowego uzupełnienia analizy w tym zakresie**.

5. **Wnioskodawca pragnie wskazać, że w ramach AKL (Rozdz. 6.2.) przedstawiono wszystkie wyniki badania RWD dostępne w publikacji źródłowej, które odnoszą się do zakresu analizowanego pytania klinicznego, tj. stosowania tislelizumabu w analizowanej populacji i wskazaniu.** Wyniki dotyczące innych interwencji lub populacji, niewchodzących w zakres niniejszej analizy, nie zostały przedstawione, ponieważ nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego problemu decyzyjnego. Tym samym zakres danych zaprezentowanych w AKL jest zgodny z zakresem przeprowadzonej analizy klinicznej oraz spełnia wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ.

IV Uwagi do analizy ekonomicznej

6. **Odnosnie do charakterystyk początkowych:** W analizie podstawowej wykorzystano charakterystyki dot. masy ciała i wzrostu z badania RATIONALE-309 w celu zachowania maksymalnej spójności danych uwzględnionych w analizie. Należy mieć na uwadze, że masa i wzrost determinują powierzchnię ciała, która z kolei wpływa na dawkowanie chemioterapii stosowanej w ramieniu komparatora. Należy podkreślić, że parametry te nie wpływają na dawkowanie i koszt TIS, będący główną determinantą wyników kosztowych. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że przyjęcie polskich danych ma minimalny wpływ na ICUR – [REDACTED]. W konsekwencji, w analizie podstawowej pozostawiono charakterystyki zgodne z badaniem RATIONALE-309.

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁸ Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. EMA 2018 Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-and-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnośnie do kosztów monitorowania: Analizę ekonomiczną uzupełniono o koszty monitorowania w programie lekowym B.52 (wariant K_monit_PL). W celu zachowania spójności wewnętrznej analizy uwzględniono koszty z zarządzenia Prezesa NFZ aktualnego na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, przeanalizowano również koszt monitorowania w programie B.52 w oparciu o aktualne zarządzenie Prezesa NFZ (zarządzenie 75/2026/DGL) uwzględniając badania kosztochłonne zgodnie z częstością opisaną w proponowanym programie lekowym dla TIS oraz przyjmując średni koszt badań obrazowych jako średnią arytmetyczną wycenę badań obrazowych, które mogą być rozliczone w ramach programu B.52, zgodnie z zarządzeniem 75/2026/DGL. Na jego podstawie można wnioskować, że aktualny koszt monitorowania jest zbliżony do obowiązującego na dzień złożenia wniosku (ok. 3000 pkt rocznie).

¹⁹ NICE DSU Technical support document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. Report by the Decision Support Unit. NICE 2014 Dostęp: <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>

²⁰ Yang Y, Yen C-J, Pan J, Wang H, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Wu Y, Yuan S, Chen C, Xu X, et al. (2026) First-Line Tislelizumab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: Three-Year Follow-Up of the Phase 3 RATIONALE-309 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 12(4):384–393.

Tabela 3.
Porównanie kosztów monitorowania w programie B.52

Kategoria	Wycena punktowa	
	Na dzień złożenia wniosku (zarządzenie 17/2026/DGL)	Aktualnie (zarządzenie 75/2026/DGL)
	1. rok	
Ryczałt roczny	2956	1042,84
Badania kosztochłonne – kwalifikacja	nie dotyczy	405,80
Badania kosztochłonne – monitorowanie	nie dotyczy	1758,45
Suma	2956	3207,08
	Kolejne lata	
Ryczałt roczny	2956	1042,84
Badania kosztochłonne – monitorowanie	nie dotyczy	1758,45
Suma	2956	2801,29

7. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych o spadkach użyteczności dla zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z NPC. W konsekwencji przyjęto dane pochodzące z modelu kanadyjskiego w oparciu o dane literaturowe dla innych problemów zdrowotnych. W ten sposób określono spadki użyteczności dla anemii, neutropenii i trombocytopenii. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano danych literaturowych, konieczne było zatem przyjęcie dodatkowych założeń o charakterze arbitralnym. Ze względu na ograniczone dane literaturowe w zakresie wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia, przyjęte podejście jest standardowo stosowane w analizach ekonomicznych.

Należy podkreślić, że przyjęte założenia mają minimalny wpływ na wyniki analizy. W przypadku całkowitego pominięcia spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (co stanowiłoby podejście konserwatywne) [REDACTED].

W odniesieniu do czasu trwania terapii w kolejnej linii leczenia, w analizie wskazano wykorzystane źródło danych, tj. publikację Bei 2024. W publikacji tej raportowano wyniki dotyczące skuteczności leczenia w kolejnej linii po immunoterapii z zastosowaniem inhibitora PD-1. W grupie pacjentów stosujących w kolejnej linii chemioterapię (a więc takie leczenie, jak przyjęto w analizie ekonomicznej) raportowana w badaniu mediana PFS wyniosła 5 miesięcy. Tę właśnie wartość przyjęto w analizie jako czas trwania leczenia w kolejnej linii.

8. Analiza została uzupełniona o wariant analizy wrażliwości uwzględniający maksymalny czas terapii TIS wynoszący 24 miesiące (wariant TTD_max). W wariancie tym uwzględniono krzywą przerywania leczenia zgodną z analizą podstawową, uciętą po 24 miesiącach. Należy podkreślić, że wpływ ograniczenia czasu do 24 miesięcy uwzględniono wyłącznie w aspekcie kosztowym. Brak jest możliwości skorygowania krzywych PFS i OS ze względu na brak stosownych danych w badaniu klinicznym.

V Uwagi do analizy wpływu na budżet

9. Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których terapia może być zastosowana w rozdz. A.3 analizy wpływu na budżet. Wszystkie populacje, w tym populacja docelowa obejmująca pacjentów z NPC, uwzględniają nowe zachorowania – pierwszy krok każdego z oszacowań obejmuje określenie liczby nowych zachorowań.

W odniesieniu do różnic w zakresie oszacowanej liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet, a oszacowaniem z raportu TLI dla leku Loqtorzi należy zwrócić uwagę, że:

- Oszacowana w analizie wpływu na budżet liczba 47 pacjentów oznacza liczbę nowych pacjentów w populacji docelowej w każdym roku, natomiast liczba 70 pacjentów z raportu TLI oznacza oszacowaną liczbę osobolat w trzecim roku refundacji, a więc jest to skumulowana liczba obejmująca nowych pacjentów oraz pacjentów kontynuujących leczenie. W konsekwencji liczby te nie mogą być porównywane.
- Zasadne natomiast jest porównanie liczby nowych przypadków rocznie między analizą wpływu na budżet (wspomniane 47 pacjentów) oraz raportem TLI (35 pacjentów). W tym kontekście należy zaznaczyć, że:
 - Oszacowanie przeprowadzone w analizie wpływu na budżet uwzględnia trzy podgrupy pacjentów kwalifikujące się do populacji docelowej:
 - pacjenci z chorobą pierwotnie przerzutową (zdiagnozowani w stadium przerzutowym),
 - pacjenci zdiagnozowani w stadium nieprzerzutowym z progresją do stadium przerzutowego po wcześniejszym leczeniu,
 - pacjenci zdiagnozowani w stadium nieprzerzutowym z nawrotem (bez przerzutów) po wcześniejszym leczeniu, którzy nie mogą być leczeni radykalnie.
 - W raporcie TLI uwzględniono dwa parametry odzwierciedlające kolejno odsetek pacjentów z zaawansowanym NPC w momencie diagnozy (stadium III lub IV – 70%) oraz odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii (jak wskazuje cytowana w raporcie publikacja źródłowa Huang 2023²¹, chodzi o radiochemioterapię) z powodu nawrotu lub przerzutu choroby (25%).
 - Pierwszy krok oszacowania w obu przypadkach jest taki sam, tj. określenie liczby nowych zachorowań (występują różnice w zakresie źródeł danych oraz przyjętego trendu w ramach prognozy na kolejne lata), natomiast w kolejnych krokach w raporcie TLI przyjęto uproszczone podejście, które w szczególności:

²¹ W raporcie AOTMIT nie podano referencji, ale wydaje się, że chodzi o publikację: Huang H, Yao Y, Deng X, Huang Z, Chen Y, Wang Z, Hong H, Huang H, Lin T. (2023) Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Current status and prospects (Review). Int. J. Oncol. 63(2):97

- nie uwzględnia pacjentów zdiagnozowanych w stadium przerzutowym, którzy kwalifikują się do populacji docelowej bez konieczności wystąpienia wcześniejszego nawrotu,
 - nie uwzględnia pacjentów zdiagnozowanych stadiach I-II, u których występuje nawrót lub przerzuty po zastosowanym leczeniu,
 - w przypadku pacjentów z nawrotem bez przerzutów nie uwzględnione jest kryterium niekwalifikowania się do leczenia radykalnego.
- W analizie wpływu na budżet wartości poszczególnych parametrów określono w oparciu o kilkanaście zidentyfikowanych badań obserwacyjnych, a dane raportowane w tych badaniach były względnie spójne.

Podsumowując, należy podkreślić, że w raporcie TLI przedstawiono niższą liczebność populacji docelowej (35 pacjentów vs 47 pacjentów) oraz zastosowano uproszczone podejście do oszacowania, uzyskując poglądowy obraz liczby pacjentów z populacji docelowej. W analizie wpływu na budżet uwzględniono maksymalnie precyzyjnie kryteria definiujące populację docelową oraz wykorzystano szereg źródeł danych raportujących spójne wartości parametrów.

10. Wariant minimalny i maksymalny oszacowania wskazano w rozdz. A.2.4 analizy wpływu na budżet. Warianty te określono w odniesieniu do uzyskanych wydatków inkrementalnych. Minimalne wyniki inkrementalne zaobserwowano w wariancie C1 – w ramach którego testowano minimalny odsetek pacjentów z progresją do stadium przerzutowego. Natomiast maksymalne wyniki inkrementalne zaobserwowano w wariancie C2 – w ramach którego testowano maksymalny odsetek pacjentów z progresją do stadium przerzutowe. Warianty te stanowią jednocześnie minimalny i maksymalny wariant oszacowania liczebności populacji docelowej.

Dodatkowe prośby

Jak wspomniano wcześniej i wskazano w Tabeli 1, uwzględnienie aktualnego obwieszczenia MZ oraz aktualnych cen leków (w oparciu o aktualny komunikat DGL) miałyby minimalny wpływ na wyniki. W konsekwencji odstąpiono od aktualizacji analiz w tym zakresie.