



Wniosek o objęcie refundacją leku

Tevimbra (tislelizumab)

w ramach programu lekowego B.52:

„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)”

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.8.2026

Data ukończenia: 25 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

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 późn. zm.) 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 z późn. zm.)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 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeOne Medicines Ireland Limited.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Topalliance Biosciences Europe Limited).

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 późn. zm.) 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 z późn. zm.)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 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Topalliance Biosciences Europe Limited.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Topalliance Biosciences Europe Limited, BeOne Medicines Ireland Limited).

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 późn. zm.) 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 z późn. zm.)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 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Topalliance Biosciences Europe Limited, BeOne Medicines Ireland Limited

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) 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.

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 z późn. zm.)

2) 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 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BSA	powierzchnia ciała (Body Surface Area)
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (best overall response)
CAPOX	schemat kapecytabina i oksaliplatyna
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (clinical benefit rate)
CDA-AMC	Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIS	cisplatyna
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
CT	tomografia komputerowa
CTH/CHT	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DKRP	drobnokomórkowy rak płuca
DCR	wskaźnik kontroli choroby (<i>disease control rate</i>)
DOR	czas odpowiedzi na leczenie (duration of response)
EBV	wirus Epsteina-Barr
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESCC	płaskonabłonkowy rak przełyku (Esophageal Squamous Cell Carcinoma)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L (Euro-Quality Visual Analogue Scale)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GEM	gemcytabina
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC/GEJC	rak żołądka /połączenia żołądkowo-przełykowego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	ryzyko względne. (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
IMRT	radioterapia z modulacją intensywności wiązki lub radioterapię modulowaną intensywnością (intensity-modulated radiotherapy).
IRC	niezależny komitet oceniający (Independent Review Committee)
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026, poz. 612 z późn. zm.)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów
MD	średnia różnica
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	nie osiągnięto (not estimable / not reached)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, których leczenie przez określony czas spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (Number Needed to Harm)
NNT	liczba pacjentów, których trzeba leczyć przez określony czas, aby osiągnąć jeden korzystny punkt końcowy (Number Needed to Treat)
NO	nie określono
NPC	rak jamy nosowo-gardłowej (Nasopharyngeal Carcinoma)
OR	iloraz szans. (odds ratio)
ORR	odsetek obojętnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OSCC	rak płaskonabłonkowy przełyku
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki -1 (Programmed cell death receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PFS2	przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia. (quality of life)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

RD	różnica ryzyka
RDI	względna intensywność dawki
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan)
RPSFTM	cross-over metodą rank-preserving structural failure time
PSUR	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.(Periodic safety update reports)
RWE	badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (real world evidence)
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)
RR	ryzyko względne
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
r.ż.	rok życia
SAE	poważne zdarzenia niepożądane
SD	choroba stabilna (stable disease)
SEOM-TTCC	Spanish Society for Medical Oncology – Spanish Group for the Treatment of Head and Neck Tumors
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane niepożądane raportowane w trakcie leczenia.(treatment-emergent adverse event)
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
TIS	tislelizumab
TOR	toripalimab
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
TRSAE	poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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	17
3.1. Technologia wnioskowana	17
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.1.2. Ocena badań	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	41
5. Ocena analizy ekonomicznej	48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2. Wyniki analizy progowej	53
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	53
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	56
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	59
6. Ocena analizy wpływu na budżet	61
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	61
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	61
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	63
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	63
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	64
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	66

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	67
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	68
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	69
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	71
10.	Źródła	72
11.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.06.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.468.2026.16.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.,
GTIN: 08720598340280
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.52 „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)

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:

- istniejąca grupa limitowa 1349.0 Tislelizumab

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

x TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlandia

Wnioskodawca

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumabum) w ramach programu lekowego B.52 „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).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, zawężone kryteriami włączenia i wykluczenia z programu lekowego. Lek Tevimbra byłby stosowany u dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowo-gardłowej w stadium nawrotu po pierwotnym leczeniu lub w stadium uogólnienia; nieleczonych wcześniej terapią systemową z powodu nawrotowego lub przerzutowego nowotworu jamy nosowo-gardłowej; a w przypadku nawrotu miejscowego z brakiem możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego o charakterze radykalnym lub radioterapii.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Tevimbra refundowany będzie w ramach programu lekowego i wydawany bezpłatnie. Wnioskowane jest finansowanie leku w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1349.0 Tislelizumab. Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumabum)

Opakowanie	Cena bez RSS					Cena z RSS
	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]	CHB
Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720598340280				bezpłatne	0,00	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka (RSS), polegający na tym, że

Aktualnie produkt Tevimbra jest finansowany ze środków publicznych:

- w ramach PL B.6:
 - u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w skojarzeniu z pemeteksedem i pochodną platyny oraz rak płaskonabłonkowy ze znanym statusem białka PD-L1 w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną);
 - u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny;
- w ramach PL B.58:
 - w leczeniu zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę lub pochodną platyny i taksan (paklitaksel);
 - w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (II linia leczenia);
 - w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia).

Produkt leczniczy Tevimbra nie podlegał ocenie w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu, natomiast od 1 lipca 2026 r. w ramach PL B.52 jest refundowany lek Loqtorzi (toripalimab) u dorosłych pacjentów z rakiem jamy nosowo-gardłowej z nawrotem miejscowym lub regionalnym po leczeniu loco regionalnym lub przerzutami odległymi (IVB).

Problem zdrowotny

Rak jamy nosowo-gardłowej (rak nosogardła, ang. nasopharyngeal carcinoma, NPC) jest poważną i zagrażającą życiu chorobą, która pod kątem etiologii, podejścia do leczenia i wyników różni się od innych nowotworów głowy i szyi. Zgodnie z 5. edycją klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) istnieją 3 podtypy histopatologiczne raka nosogardła: płaskonabłonkowy rogowaciejący, nierogowaciejący (formy zróżnicowane i niezróżnicowane) i bazaloidalny. Podtyp rogowaciejący stanowi < 25% przypadków na całym świecie, będąc stosunkowo rzadszym na obszarach endemicznych (~ 2–5%), gdzie nierogowaciejący NPC (głównie niezróżnicowany) stanowi większość przypadków (> 94%). Podtyp nierogowaciejący jest ściślej związany z zakażeniem EBV i charakteryzuje się lepszym przeżyciem całkowitym w porównaniu z podtypem rogowaciejącym. W rozwoju NPC kluczowe jest zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), czynniki środowiskowe takie jak tytoń czy alkohol, odgrywają mniejszą rolę w rozwoju choroby. Dodany do klasyfikacji WHO w 2005 roku, rak płaskonabłonkowy bazaloidalny jest rzadko zgłaszanym podtypem NPC, wyróżniającym się agresywnym przebiegiem klinicznym i słabą przeżywalnością.

Rak nosogardła jest rzadko rozpowszechnioną chorobą w krajach zachodnich ze współczynnikiem standaryzowanym wiekiem ASR równym 0,44 w Europie. W Chinach NPC jest relatywnie powszechny z ASR równym 3,0, a w południowych Chinach nawet 9,69.

Trudno dostępna część nosowa gardła utrudnia wczesne rozpoznanie. Początkowo chorobę często traktuje się jako przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych. Pierwszym objawem raka nosogardła najczęściej jest powiększenie węzłów chłonnych (często obustronne), jak również niedrożność nosa, krwawienie z nosa (z jednego przewodu), mowa nosowa, zaburzenia słyszenia, szum w uszach, ból głowy. Późniejszy okres nacieku przestrzeni przygardłowej i mięśni skrzydłowych powoduje szczękostisk, a naciek w kierunku podstawy czaszki i do zatoki jamistej może spowodować uszkodzenie nerwów czaszkowych II-VI. Niecharakterystyczne objawy i rzadkie występowanie choroby powodują, że rozpoznanie tej choroby następuje zazwyczaj w stadium zaawansowanym regionalnie.

Diagnoza stawiana jest zwykle na podstawie biopsji z jednoczesnym obrazowaniem CT, MRI lub PET w celu oceny zakresu/stopnia zaawansowania choroby. Leczenie obejmuje radioterapię, chemioterapię i rzadziej chirurgię.

Przeżycie w NPC jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, przy czym 5-letnie wskaźniki całkowitego przeżycia (OS) wynoszą odpowiednio 82%, 72% i 49% dla stadium I, II i IV choroby. Występuje również wyraźny wpływ wieku na przeżycie, przy czym 5-letnie wskaźniki przeżycia wynoszą 72% u pacjentów z NPC w wieku 15–45 lat i 36% u pacjentów w wieku 65–74 lat. Ponadto częstość występowania NPC jest dwu- do trzykrotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet, a rokowanie jest lepsze u pacjentów płci żeńskiej niż męskiej.

Źródło: Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2024 Nr: WS.425.1.2024.26; SEOM-TTCC 2025

Liczebność wnioskowanej populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ dot. chorobowości liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery ID) z rozpoznaniem głównym ICD-10: C11 (Nowotwór złośliwy części nosowej gardła) wyniosła łącznie 1 426 osób w 2025 r. oraz 1 106 osób w 2026 r. (data odcięcia danych: 31.07.2026 r.). W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że pozyskane dane odnoszą się do całej populacji pacjentów z rozpoznaniem C11 (obejmującym wszystkie możliwe lokalizacje tego nowotworu) i nie zawierają informacji umożliwiających wyodrębnienie chorych odpowiadających charakterystyce populacji określonej we wnioskowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym C11 w latach 2021-2026 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 2. Liczebność populacji (unikalne numery ID) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym C11 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)*

Rozpoznanie ICD-10: ICD-10: C11	Lata					
	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Pacjenci ≥18 r.ż.	1 424	1 436	1 447	1 399	1 426	1 106

C11 - Nowotwór złośliwy części nosowej gardła

*Data odcięcia danych: 31.07.2026 r.

Oszacowania ekspertów

Według opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej), liczba dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem części nosowej gardła w Polsce wynosi około 300 osób, przy około 200 nowych przypadkach rocznie. Ponadto, wg ekspertki około 80% pacjentów z populacji spełniającej kryteria włączenia do PL mogłoby stosować lek Tevimbra po objęciu go refundacją.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię ekspercką dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej¹, a także opinię otrzymaną od Prezes Stowarzyszenia Ruchu Onkologicznego, Pani Elżbiety Kozik².

Opinie ekspertów klinicznych

W opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż finansowanie tislelizumabu w ocenianym wskazaniu jest zasadne. Wskazano, że dostępne obecnie metody leczenia nie zapewniają satysfakcjonujących wyników terapeutycznych. Jako główne źródło dowodów klinicznych przywołano badanie RATIONALE-309, w którym wykazano korzyści ze stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w zakresie PFS i OS. Zwrócono jednocześnie uwagę na ograniczoną możliwość bezpośredniego przeniesienia wyników na populację europejską z uwagi na azjatyckie pochodzenie uczestników badania. Wskazano również, że wyniki badania uzasadniają zastosowanie immunoterapii w analizowanej populacji pacjentów. Zdaniem ekspertki szczególne korzyści z leczenia mogą odnosić pacjenci z wyższą ekspresją PD-L1, natomiast nie zidentyfikowano grup chorych, które nie odnosiłyby korzyści z terapii.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Opinie stowarzyszeń pacjenckich

Według Pani Elżbiety Kozik, Prezes Stowarzyszenia Ruchu Onkologicznego PARS, objęcie refundacją tislelizumabu jest zasadne. Wskazano, że u pacjentów z rakiem nosogardła istotne obciążenie chorobą związane jest m.in. z zaburzeniami oddychania, węchu i smaku, trudnościami w mówieniu oraz negatywnym wpływem choroby na funkcjonowanie społeczne i psychiczne. Podkreślono również oczekiwania pacjentów dotyczące dostępu do nowoczesnych terapii, poprawy wyników leczenia, zwiększenia szans na uzyskanie korzyści zdrowotnych, ograniczenia działań niepożądanych oraz poprawy jakości życia. Jednocześnie zwrócono uwagę, że istotnym problemem pozostają trudności organizacyjne związane z wdrażaniem nowych technologii lekowych po objęciu refundacją, które mogą prowadzić do opóźnień w rzeczywistym dostępie pacjentów do leczenia.

Szczegóły otrzymanych opinii przedstawiono w rozdz. 11 niniejszej AWA.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) wnioskodawca przyjął standardową chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatynie. Zdaniem analityków AOTMiT wybór komparatora jest prawidłowy, aczkolwiek nie uwzględnia wszystkich dostępnych opcji, czyli toripalimabu, który jest finansowany od 1 lipca 2026 r. w ramach PL B.52 w tożsamym wskazaniu. Również odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na tislelizumab z GEM-CIS jako zalecany schemat leczenia w pierwszej linii we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu (TIS) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) opartą na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS) w porównaniu do standardowej chemioterapii, zdefiniowanej jako schemat GEM+CIS, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC, nasopharyngeal carcinoma).

Podstawą analizy klinicznej było wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III RATIONALE-309, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TIS w skojarzeniu z chemioterapią opartą na GEM+CIS w porównaniu do placebo (PLC) w skojarzeniu z CTH, zdefiniowanej jako schemat GEM+CIS. Badanie obejmowało 263 pacjentów: 131 w ramieniu tislelizumabu z chemioterapią oraz 132 w ramieniu placebo

¹ Zgodnie z oświadczeniem ekspertki do przygotowywania opinii nie korzystano z narzędzi AI

² Zgodnie z oświadczeniem ekspertki do przygotowywania opinii nie korzystano z narzędzi AI

z chemioterapią. Dane zbierano dla 3 punktów czasowych. Najdłuższy okres obserwacji (analiza finalna) wyniósł 27,5 mies. (mediana) przy czasie leczenia dla TIS 10,51 mies. (mediana).

Ponadto do analizy klinicznej włączono 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (He 2024 – retrospektywne, jednośrodkowe, badanie kohortowe, którego celem było opracowanie modelu prognostycznego opartego na dostępnych klinicznych danych wyjściowych w celu przewidywania czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC) leczonych inhibitorem PD-1, w tym tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia) oraz 5 przeglądów systematycznych (Han 2023, Sun 2024, Cai 2025, Qiu 2025 i Manoharan 2026).

Wyniki analizy skuteczności

W badaniu RATIONALE-309 wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS u pacjentów z grupy TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH, zarówno w ocenie IRC jak i w ocenie INV, niezależnie od daty odcięcia danych (okres obserwacji: 10,0 mies. / 15,5 mies. i 27,5 mies.) oraz stratyfikacji (mediana PFS w ocenie IRC dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła: 9,6 mies. dla TIS+CTH oraz 7,4 mies. dla PLC+CTH). W zakresie odsetka przeżyć wolnych od progresji analizowany odsetek PFS był numerycznie wyższy w grupie interwencji niezależnie od daty odcięcia danych (okres, obserwacji: 6 / 12 / 24 mies.).

Odnotowano numerycznie dłuższe mediany przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących TIS+CTH w porównaniu z grupą kontrolną PLC+CTH – wyniki nie osiągnęły IS (analiza bez stratyfikacji/ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie), i analizy po dostosowaniu do cross-over metodą rank-preserving structural failure time (RPSFTM), ze stratyfikacją). Różnice znamienne statystycznie dla mediany OS odnotowano jedynie dla analizy po dostosowaniu do cross-over metodą dwustopniową, ze stratyfikacją. W grupie pacjentów stosujących TIS+CTH odnotowano numerycznie wyższe odsetki przeżyć całkowitych w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PLC+CTH (z wyjątkiem wyników po 6 mies. obserwacji).

W zakresie oceny odpowiedzi na leczenie ocenianej przez niezależny komitet oceniający (IRC) dla daty odcięcia danych 08.12.2023 r. w grupie leczonej TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z obiektywną (ORR) oraz całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR), a także istotnie wyższy wskaźnik korzyści klinicznej (CBR). Uzyskano również istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby o około 69% w grupie TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH. Odnotowano natomiast IS niższy odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby w grupie TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH. W zakresie odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badania (INV) w grupie leczonej TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH uzyskano istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR). W grupie pacjentów przyjmujących TIS+CTH uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby o około 69% w porównaniu z grupą kontrolną. Odnotowano natomiast IS niższy odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby w grupie TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH. Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie TIS+CTH była numerycznie dłuższa o 2,4 mies. wg oceny IRC oraz o 4,4 mies. wg oceny badacza (INV), w porównaniu do grupy leczonej PLC+CTH.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami badania RATIONALE-309 zastosowanie TIS+CTH wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE związanych z układem odpornościowym ogółem w porównaniu do zastosowania PLC+CTH. W zakresie pozostałych ocenianych TEAE i TRAE nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami.

TEAE prowadzące do zgonu odnotowano u 6 uczestników (4,5%) w grupie otrzymującej TIS+CTH (w tym 2 przypadki TEAE związane z leczeniem) oraz u 2 pacjentów (1,5%) w grupie otrzymującej PLC+CTH. W grupie TIS+CTH zgony związane z leczeniem spowodowane były zespołem mielodysplastycznym (związanym zarówno z zastosowaniem chemioterapii, jak i z tislelizumabu). Odnotowano również zgony o nieznanym przyczynie (związane wyłącznie z leczeniem chemioterapią). W grupie otrzymującej PLC+CTH zgony spowodowane były arytmia i hipernatremia. Odnotowano również zgony o nieznanym przyczynie (związane wyłącznie z chemioterapią).

Zgodnie z analizą szczegółowych TEAE ogółem występujących u $\geq 15\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu, zastosowanie TIS+CTH wiązało się z IS wyższym w porównaniu do PLC+CTH ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy, gorączki, kaszlu i kaszlu produktywnego oraz IS niższym ryzykiem wystąpienia nudności. W zakresie pozostałych punktów końcowych dot. poszczególnych TEAE ogółem nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami.

Ograniczenia analizy klinicznej

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak uwzględnienia toripalimabu (TOR) jako komparatora. TOR jest refundowany w ramach PL B.52 od 1 lipca 2026 r.

Ponadto interpretacja wyników przeżycia całkowitego (OS) oraz niedojrzałość danych OS w analizie pierwotnej stanowi ograniczenie w świetle cross-over (analiza finalna badania RATIONALE-309). Po progresji choroby pacjenci z ramienia PLC+CHT mogli przejść na leczenie tislelizumabem – 69 z 132 pacjentów (52,3%) z grupy kontrolnej otrzymywało TIS+CHT po progresji, a łącznie 74 pacjentów (56,1%) otrzymywało TIS po fazie cross-over. Tak znaczny odsetek pacjentów z ramienia kontrolnego eksponowanego na TIS mógł prowadzić do zmniejszenia obserwowanej różnicy w OS pomiędzy grupami i utrudnia ocenę rzeczywistego wpływu rozpoczęcia leczenia TIS w pierwszej linii na przeżycie całkowite. Interpretacja OS powinna wymagać uwzględniania wpływu kolejnych linii oraz cross-over. Autorzy badania przeprowadzili eksploracyjne analizy wrażliwości korygujące wpływ cross-over, jednak wyniki tych analiz powinny być traktowane jako analizy wspierające.

Przeglądy systematyczne

W przeglądach odniesiono się do wyników badania RATIONALE-309, wskazując, że terapia TIS+CHT wykazywała korzystny trend w zakresie OS przy medianie obserwacji wynoszącej 15 miesięcy, choć autorzy zaznaczyli, że dłuższy okres obserwacji jest potrzebny do pełniejszej oceny wpływu leczenia na przeżycie całkowite. Ogół dostępnych dowodów sugeruje, że schemat oparty na tislelizumabie należy do najbardziej efektywnych opcji immunochemioterapii w I linii leczenia R/M NPC.

Informacje na podstawie innych źródeł

Porównanie pośrednie TIS+CHT vs TOR+CHT

Z uwagi na brak uwzględnienia w analizach Wnioskodawcy jako komparatora toripalimabu, przedstawiono wyniki metaanaliz sieciowych, uwzględniających porównanie tislelizumabu i toripalimabu poprzez wspólny komparator placebo + gemcytabina/cisplatyna na podstawie wyników z przeglądów systematycznych z metaanalizą: Cai 2025, Qui 2025 i Sun 2024. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa toripalimabu i tislelizumabu opierały się na badaniach: RATIONALE-309 dla tislelizumabu oraz JUPITER-02 dla toripalimabu.

Wyniki 3 metaanaliz sieciowych są ze sobą spójne w zakresie braku wykazanej IS różnicy pomiędzy TIS+CHT i TOR+CHT w ocenie PFS, OS, ORR i bezpieczeństwa. Z kolei skojarzenie TIS+CHT uzyskiwało najkorzystniejszą pozycję rankingową SUCRA w zakresie ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa. Autorzy analiz podkreślają jednak, że wyniki rankingów należy interpretować łącznie z estymatami efektu i ich przedziałami ufności, a wyższa pozycja w rankingu SUCRA nie jest równoznaczna z wykazaną statystycznie lub klinicznie istotną przewagą danego schematu nad pozostałymi terapiami. Z uwagi na przedstawione przez autorów ograniczenia powyższych porównań, przedstawione wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

Szczegółowe wyniki metaanaliz przedstawiono w rozdz. 4.2.3 niniejszej AWA.

Analiza ekonomiczna

Jako technikę analityczną zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA), uzupełnioną o analizę kosztów-efektywności. Analizę przeprowadzono w dożywotnim, 30-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjentów odpowiada perspektywie wspólnej. Jako komparator dla tislelizumabu (TIS) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (CTH) przyjęto chemioterapię składającą się z gemcytabiny i cisplatyny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie TIS+CTH w miejsce CTH jest droższe i skuteczniejsze. Koszt inkrementalny wyniósł [REDACTED].

Oszacowana wartość ICUR wyniosła 261 442 PLN/QALY bez RSS i znajdowała się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosła [REDACTED] i znajdowała się poniżej ww. progu. W analizie kosztów-efektywności wartość ICER wyniosła odpowiednio 186 663 PLN/LY bez RSS oraz [REDACTED].

Wyznaczona przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Tevimbra wyniosła [REDACTED]. Oszacowana wartość była [REDACTED].

Z uwagi na dostępność randomizowanego badania klinicznego RATIONALE-309 wykazującego wyższość TIS+CTH nad CTH uznano, że **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największa niepewność dotyczy sposobu modelowania przeżycia całkowitego oraz korekty efektu cross-over. Brak korekty cross-over zwiększał wartość ICUR o ok. [REDACTED] natomiast zastosowanie log-logistycznego rozkładu OS obniżało ICUR o ok. [REDACTED]. W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo kosztowej efektywności TIS+CTH wyniosło około [REDACTED].

W związku z objęciem od 1 lipca 2026 r. refundacją produktu leczniczego Loqtorzi (toripalimab), stanowiącego możliwy komparator dla tiselizumabu, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowo porównanie kosztów obu substancji czynnych. W uproszczonych obliczeniach przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL, RDI równe 100%, 17,33 podań rocznie oraz roczny i dwuletni czas leczenia.

Roczny koszt tiselizumabu wyniósł [] i [], względem [] i [] dla toripalimabu. Natomiast koszt dwuletni stosowania tiselizumabu wyniósł odpowiednio [] względem [] i 1 309 399 PLN [] dla toripalimabu. Oceniana interwencja była zatem [] od toripalimabu o około [] z RSS oraz o około [] bez RSS. Porównanie to ma charakter uproszczonej analizy kosztów i nie obejmuje różnic w efektach zdrowotnych ani pełnego zakresu kosztów leczenia.

Do najważniejszych ograniczeń analizy ekonomicznej należą: nieuwzględnienie toripalimabu jako komparatora, konieczność długoterminowej ekstrapolacji krzywych PFS i OS, niepewność związana z korektą *cross-over*, wykorzystanie użyteczności z populacji chorych na raka głowy i szyi zamiast z populacji NPC, brak polskich danych dotyczących leczenia po progresji i zużycia zasobów, uproszczone modelowanie czasu terapii oraz ograniczony zakres uwzględnionych zdarzeń niepożądanych. Pozostałe ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tiselizumabu (TIS, Tevimbra) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) opartą na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC).

W scenariuszu istniejącym przyjęto utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego i brak finansowania TIS ze środków publicznych. Jako komparator uwzględniono chemioterapię standardową, składającą się z gemcytabiny i cisplatyny. W scenariuszu nowym uwzględniono pozytywną decyzję o finansowaniu TIS ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Prognozowana liczba pacjentów, u których schemat TIS może być zastosowana wynosi []

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją leku Tevimbra w ramach wnioskowanego programu lekowego z perspektywy NFZ nastąpi [] wydatków [] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariancie z RSS oraz wzrost wydatków o ok. 5,77 mln PLN i ok. 11,81 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wzrost wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu zakładającego wyższy []. Przyjęcie ww. wariantu skutkuje wzrostem wydatków płatnika w porównaniu z wariantem podstawowym o ok. [] w I i o ok. [] w II roku refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. [] w I i II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Z kolei największy wpływ na spadek wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu zakładającego niższy []. Przyjęcie ww. wariantu skutkuje spadkiem wydatków płatnika w porównaniu z wariantem podstawowym o ok. [] w I i o ok. [] w II roku refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. [] w I i II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Głównymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet są założenia wnioskodawcy w zakresie oszacowania populacji docelowej, z uwagi na mnogość danych literaturowych, na których oparto oszacowania, a także fakt, iż dane te dotyczą głównie populacji azjatyckiej, ponadto oszacowania populacji docelowej oparto o dane dot. zachorowalności i nie uwzględniono danych w zakresie chorobowości. Ograniczenie stanowi również fakt, iż nie uwzględniono leku Loqtorzi jako komparatora dla leku Tevimbra w ocenianym wskazaniu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) nie zgłosiła uwag do programu lekowego.

Uwagi analityków AOTMiT

Zdaniem analityków należałoby rozważyć doprecyzowanie zapisu dotyczącego dawkowania, gdyż zaproponowany program lekowy odnosi się wyłącznie do ChPL Tevimbry i nie określa liczby cykli chemioterapii (gemcytabiny i cisplatyny) stosowanej w skojarzeniu z tislelizumabem.

Ponadto, nie jest jasne czy zakres monitorowania bezpieczeństwa jest wystarczający w świetle działań niepożądanych opisanych w ChPL, w szczególności zaburzeń immunologicznych związanych z leczeniem z tislelizumabem.

Dodatkowo, w celu zapewnienia porównywalności danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach zaproponowanego programu lekowego należałoby wprowadzenie obowiązku raportowania działań niepożądanych prowadzących do zakończenia terapii (w SMPT), analogicznie do obowiązującego programu lekowego B.52 dla toripalimabu.

Zapisy dotyczące czasu trwania leczenia szczegółowo omówiono w „uwagach dodatkowych” niniejszego rozdziału.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: kanadyjską CDA-AMC 2026 oraz niemiecką IQWiG 2025 oraz G-BA 2026. Rekomendacje niemieckich agencji IQWiG 2025 oraz GBA 2026 są negatywne. Natomiast kanadyjska agencja CDA-AMC 2026 wydała rekomendację pozytywną warunkowo.

Kanadyjska agencja CDA-AMC 2026 uznała, że dostępne dane kliniczne, pochodzące głównie z badania RATIONALE-309, wskazują na istotną wartość kliniczną terapii wyrażoną wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz potencjalną korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego. Jednocześnie zwrócono uwagę na niepewność dotyczącą opłacalności technologii i konieczność obniżenia ceny leku.

Odmienne stanowisko zajęły niemieckie instytucje IQWiG 2025 i G-BA 2026, które na podstawie tych samych danych klinicznych (badanie RATIONALE-309) uznały, że nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej tislelizumabu względem standardowej chemioterapii (gemcytabina i cisplatyna). W szczególności nie potwierdzono istotnej poprawy przeżycia całkowitego, jakości życia ani innych kluczowych parametrów klinicznych, które mogłyby uzasadniać przyznanie dodatkowej korzyści terapeutycznej. Ponadto w analizie bezpieczeństwa odnotowano częstsze występowanie niektórych immunologicznych działań niepożądanych oraz gorączki w grupie otrzymującej tislelizumab.

Uwagi dodatkowe

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o analizę kwestii długości leczenia tislelizumabem w programie lekowym, biorąc pod uwagę odmienne opinie Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej oraz Wnioskodawcy, a także fakt, że toripalimab będzie refundowany od 1 lipca 2026 r. w tym programie lekowym z analogicznym ograniczeniem czasowym.

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego, zgodnie z przekazaną wraz z wnioskiem korespondencją, należy ograniczyć czas leczenia tislelizumabem do 24 miesięcy *i wynegocjować finansowanie dłuższego leczenia w całości przez podmiot odpowiedzialny. (...) Firma BeOne nie konsultowała zapisów programu z ekspertami.*

Także prof. Andrzej Kawecki (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie radioterapii onkologicznej) w korespondencji z MZ wskazuje, że *leki ukierunkowane na oś PD-1 / PD-L1 nie powinny być automatycznie stosowane do progresji, a do 24 miesięcy, jak ma to miejsce w wielu innych sytuacjach. (...) Rejestracja toripalimabu zakłada podawanie leku do progresji lub 24 miesięcy i nie mam w tym zakresie wątpliwości. Czy aplikacja do programu B52 dwóch leków o zbliżonym mechanizmie działania, ale różniących się czasem podawania, jest celowa pozostaje kwestią do decyzji MZ. Zwracam tylko uwagę, że utrzymanie różnic w czasie leczenia może generować niepotrzebne problemy przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.*

[REDAKOWANE] (korespondencja przekazana przez MZ): *Nie znajduję uzasadnienia kontynuacji immunoterapii powyżej dwóch lat - pomimo powołania się na protokół badania Rationale-309 przez sponsora badania. Pośrednio świadczy o tym niemal identyczny wskaźnik HR dla PFS i OS w obu badaniach oraz fakt, że jedynie 11% chorych otrzymywało tislelizumab powyżej 2 lat. To stanowisko jest zgodne z coraz szerszymi danymi dotyczącymi optymalnego czasu trwania immunoterapii w onkologii.*

Z kolei zgodnie z przekazaną opinią Wnioskodawcy proponowana zmiana w zakresie ograniczenia czasu trwania terapii tislelizumabem do 24 miesięcy, analogicznie do zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Loqtorzi, nie znajduje uzasadnienia merytorycznego, gdyż jest niezgodna z aktualną ChPL Tevimbra. *Zgodnie z ChPL leczenie tislelizumabem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej*

do zaakceptowania toksyczności. Przyjęcie arbitralnego limitu czasu terapii nie znajduje zatem oparcia w zapisach rejestracyjnych właściwych dla tislelizumabu. Ponadto odwoływanie się do ChPL innego produktu leczniczego nie stanowi właściwej podstawy merytorycznej, ponieważ każdy lek posiada odrębny program badań klinicznych, profil skuteczności i bezpieczeństwa oraz indywidualnie określone zasady stosowania. Ponadto zdaniem Wnioskodawcy: Wprowadzenie limitu 24 miesięcy dla leczenia tislelizumabem nie znajduje potwierdzenia w badaniu rejestracyjnym dla NPC – RATIONALE-309. W badaniu tym tislelizumab stosowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Wyniki badania wskazują ponadto, że w 24 miesiącu odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji wyniósł 23,5%, a terapię kontynuowało 11% pacjentów, co oznacza, że po upływie 24 miesięcy nadal istniała grupa chorych odnoszących korzyść kliniczną z leczenia tislelizumabem. Jeśli Minister Zdrowia wprowadzi takie ograniczenie skuteczna terapia tej populacji zostanie po prostu przerwana. Rygor ten pojawi się jednak w całkowitym oderwaniu od danych klinicznych i stanu aktualnej wiedzy medycznej. Nie jest przy tym wiadomym czy utrzymanie zostaną w tej grupie efekty osiągnięte podczas 2 letniego okresu leczenia w programie lekowym, jeśli nagle leczenie zostanie „sztucznie”, administracyjnie przerwane. Ograniczenie czasu leczenia do 24 miesięcy, wynikające z zapisów dotyczących Loqtorzi (toripalimab), nie powinno być automatycznie przenoszone na tislelizumab. Oba leki należą do grupy przeciwciał anti-PD-1, jednak są odrębnymi produktami leczniczymi, ocenianymi w ramach różnych programów badań klinicznych, z indywidualnie określonym schematem dawkowania, czasem leczenia oraz profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. W przypadku toripalimabu limit 24 miesięcy wynikał z badania rejestracyjnego i został odzwierciedlony w ChPL Loqtorzi. Nie stanowi to jednak podstawy do zastosowania analogicznego ograniczenia dla tislelizumabu, którego ChPL oraz badanie rejestracyjne przewidują leczenie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wnioskodawca podkreśla, że W nawrotowym lub przerzutowym NPC liczba skutecznych opcji terapeutycznych jest znacząco ograniczona, dlatego utrzymanie skutecznej immunoterapii do momentu progresji jest szczególnie istotne dla tej grupy pacjentów. (...) decyzja o zakończeniu terapii powinna mieć charakter przede wszystkim kliniczny i powinna wynikać z przesłanek medycznych i oceny stanu pacjenta, a nie administracyjnie narzuconych ograniczeń. U chorych, u których obserwuje się utrzymującą się odpowiedź lub stabilizację choroby, przerwanie skutecznej terapii wyłącznie z powodu arbitralnego limitu czasowego niesie ryzyko przedwczesnej utraty kontroli nad chorobą, a tym samym może negatywnie wpłynąć na dalszy przebieg leczenia i rokowanie.

Ankietowana przez Agencję ekspertka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz w swojej opinii napisała, że w badaniu RATIONALE-309 pacjenci kontynuowali leczenie tislelizumabem do progresji lub niekontrolowanych toksyczności.

Należy także zauważyć, że w badaniu RATIONALE-309 mediana okresu leczenia w grupie pacjentów leczonych tislelizumabem wyniosła 10,51 mies. (0,25 - 53,06).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 3. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720598340280
Kod ATC	L01FF09 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Droga podania	<i>Produkt leczniczy Tevimbra jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie.</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych (ang. cell-based assays) w warunkach in vitro.</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy jamy nosowo-gardłowej w stadium nawrotu po pierwotnym leczeniu lub w stadium uogólnienia; 2) wykluczenie wcześniejszego stosowania terapii systemowej z powodu nawrotowego lub przerzutowego nowotworu jamy nosowo-gardłowej; 3) w przypadku nawrotu miejscowego – brak możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego o charakterze radykalnym lub radioterapii; 4) stan sprawności wg ECOG 0-1; 5) wiek powyżej 18. roku życia; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, celiakii, łuszczycy, łysienia i bielactwa lub innej choroby, która w ocenie lekarza nie powinna nawrócić przy braku czynników wyzwalających; 9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; 10) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) brak przeciwwskazań do stosowania tislelizumabu i chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie zgodnie z odpowiednimi ChPL. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Kryteria wyłączenia z programu	1) progresja choroby oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni; 2) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 6) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 120 dni po jego zakończeniu; 7) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1758/001-002 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 9 lipca 2025 r.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)*</u> <u>Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP)*</u> <u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. gastric or gastroesophageal junction, G/GEJ)*</u> <u>Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)*</u> <u>Rak jamy nosowo-gardłowej (ang. nasopharyngeal carcinoma, NPC)</u> Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym NPC.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Symbol odwróconego trójkąta Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka <i>Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Tevimbra w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format Karty dla Pacjenta, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwym krajowym organem rejestracyjnym. (...)</i> <i>Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Tevimbra jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać produkt Tevimbra będą mieli dostęp do/otrzymają Kartę dla Pacjenta/Kartę dla Pacjenta rozpowszechnianą za pośrednictwem pracowników służby zdrowia.</i>

* szczegółowa treść wskazania dostępna w ChPL Tevimbra

Źródło: ChPL Tevimbra, projekt PL

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 19.08.2026 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia NLPC:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>);
- Inne:
 - American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>);
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>);
 - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>).

Korzystano również z wyszukiwarki google. Z uwagi na datę rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu ograniczono się do opracowań opublikowanych od 2025 r.

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych:

- Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego – National Comprehensive Cancer Network z 2025 roku (NIO-PIB-NCCN 2025) – dot. postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi;
- National Comprehensive Cancer Network z 2026 roku (NCCN 2026) – dot. postępowania terapeutycznego w leczeniu raka głowy i szyi;
- Spanish Society for Medical Oncology – Spanish Group for the Treatment of Head and Neck Tumors z 2025 roku (SEOM-TTCC 2025) – dot. zaawansowanego raka nosogardła.

NCCN 2026 i NIO-PIB-NCCN 2025 u pacjentów z chorobą nawrotową, nieoperacyjną, oligometastatyczną lub przerzutową (bez możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii) zalecają w pierwszej linii jako schemat

preferowany toripalimab z gem-cis (kat. 1, z zaznaczeniem w NIO-PIB-NCCN 2025, że na dzień publikacji nie jest dostępny w Polsce), natomiast tiselimuzumab z GEM-CIS pozycjonowany jest wśród innych zalecanych schematów w pierwszej linii z kategorią 2B.

Wytyczne SEOM-TTCC 2025 wskazują, że chemioterapia oparta na platynie stanowi podstawę leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC) niekwalifikującym się do leczenia radykalnego. Natomiast w oparciu o ostatnie randomizowane badania fazy III, połączenie cisplatyny i gemcytabiny z przeciwciałem przeciwko białku programowanej śmierci komórek 1 (PD-1) jest obecnie uważane za standard opieki w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NIO-PIB-NCCN (Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy– National Comprehensive Cancer Network) 2025	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi – adaptacja wytycznych NCCN do warunków polskich opracowana przez ekspertów z NIO-PIB, wersja 2.2025 <u>Systemowe leczenie raka nosogardła (NPC)</u> Wybór leczenia systemowego powinien być indywidualizowany w zależności od cech pacjenta (np. stanu sprawności, celów leczenia). Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć profilowanie NGS oraz inne odpowiednie badania biomarkerów, obejmujące co najmniej TPS/CPS oraz TMB. 1. Leczenie indukcyjne / sekwencyjne a) Schematy preferowane - Gemcytabina/cisplatyna (kategoria 1 dla nowotworów związanych z EBV; kategoria 2A dla nowotworów niezwiązanych z EBV) - Docetaksel/cisplatyna/5-FU (kategoria 1 dla nowotworów związanych z EBV; kategoria 2A dla nowotworów niezwiązanych z EBV) b) Inne zalecane schematy - Cisplatyna/5-FU - Docetaksel/cisplatyna (kategoria 2B) - Po leczeniu indukcyjnym do jednoczesnej terapii systemowej/RT najczęściej stosuje się: cotygodniową cisplatynę lub karboplatynę. c) Przydatne w wybranych sytuacjach W chorobie oligometastatycznej M1 (PS 0-1) można rozważyć leczenie podtrzymujące kapecytabiną bez jednoczesnej RT po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej 2. Terapia systemowa/RT a następnie chemioterapia adjuwantowa a) Schemat preferowany - Cisplatyna + RT, następnie cisplatyna/5-FU b) Przydatne w wybranych sytuacjach - Cisplatyna + RT a następnie karboplatyna + 5-FU - Cisplatyna + RT bez chemioterapii adjuwantowej - Jeśli cisplatyna jest przeciwwskazana lub nietolerowana, można alternatywnie zastosować karboplatynę Karboplatyna + RT, a następnie karboplatyna/5-FU - Cisplatyna + RT, następnie kapecytabina ± chemioterapia indukcyjna^d (dla nowotworów związanych z EBV; dla T4,N1-3 lub dowolnego T,N2-3) 3. Reirradiacja + jednoczesne leczenie systemowe - Schematy oparte na pochodnych platyny: cisplatyna lub karboplatyna (wyłącznie, gdy cisplatyna jest przeciwwskazana lub nietolerowana) 4. Choroba nawrotowa, nieoperacyjna, oligometastatyczna lub przerzutowa (bez możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii) 1. Schematy preferowane I linia leczenia: Cisplatyna/gemcytabina/toripalimab-tpzi (lek zarejestrowany przez EMA, niedostępny w Polsce) (kategoria 1) Kolejne linie leczenia: Toripalimab-tpzi (w przypadku progresji podczas lub po leczeniu zawierającym pochodną platyny) (brak rejestracji EMA dla tego wskazania) 2. Inne zalecane schematy 2.1. I linia leczenia a) Leczenie skojarzone - Cisplatyna/gemcytabina (kategoria 1) - Cisplatyna/gemcytabina + tiselimuzumab-jsgr (kategoria 2B) - Cisplatyna/gemcytabina + inny inhibitor PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Cisplatyna/5-FU Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel albo paklitaksel Karboplatyna/cetuksymab Gemcytabina/karboplatyna b) Monoterapia Cisplatyna / Karboplatyna / Paklitaksel / Docetaksel / 5-FU / metotreksat / gemcytabina / kapecytabina c) Kolejne linie leczenia Udział w badaniu klinicznym Immunoterapia: Niwolumab u chorych wcześniej leczonych, z nawrotowym lub przerzutowym rakiem niekeratynizującym (kategoria 2B) lub pembrolizumab u chorych wcześniej leczonych, z ekspresją PD-L1 i nawrotową lub przerzutową chorobą (kategoria 2B) lub Tisnelizumab-jsgr (kategoria 2B) 3. Przydatne w wybranych sytuacjach Kolejne linie leczenia Pembrolizumab dla nowotworów z wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB-H ≥ 10 mutacji/Mb)
NCCN 2.2026 (USA)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi – adaptacja wytycznych NCCN do warunków polskich opracowana przez ekspertów z NIO-PIB, wersja 2.2025 <u>Systemowe leczenie raka nosogardła (NPC)</u> Choroba nawrotowa, nieoperacyjna, oligometastatyczna lub przerzutowa (bez możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii) 1. Schematy preferowane <u>I linia leczenia:</u> Cisplatyna/gemcytabina + toripalimab-tpzi (kategoria 1) <u>Kolejne linie leczenia:</u> Toripalimab-tpzi (w przypadku progresji podczas lub po leczeniu zawierającym pochodną platyny) 2. Inne zalecane schematy pierwszej linii <u>Leczenie skojarzone:</u> Cisplatyna/gemcytabina (kategoria 1) Cisplatyna/gemcytabina + inny inhibitor PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab) Cisplatyna/ciągły wlew fluorouracylu (5-FU) Cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel albo paklitaksel Karboplatyna + cetuksymab Karboplatyna/gemcytabina Karboplatyna/gemcytabina + penpulimab-kcqx w chorobie niekeratynizującej (kategoria 2B) Cisplatyna/gemcytabina + penpulimab-kcqx w chorobie niekeratynizującej (kategoria 2B) Cisplatyna/gemcytabina + tisnelizumab-jsgr (kategoria 2B) d) Monoterapia Kapecytabina / Karboplatyna / Cisplatyna / Docetaksel / Fluorouracyl / Gemcytabina / Metotreksat / Paklitaksel e) Kolejne linie leczenia Kolejne linie leczenia Immunoterapia Niwolumab u chorych wcześniej leczonych, z nawrotowym lub przerzutowym niekeratynizującym nowotworem (kategoria 2B) Pembrolizumab u chorych wcześniej leczonych, z ekspresją PD-L1, z nawrotową lub przerzutową chorobą (kategoria 2B) Penpulimab-kcqx w chorobie niekeratynizującej z progresją podczas lub po chemioterapii opartej na platynie oraz po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia (kategoria 2B) Tisnelizumab-jsgr (kategoria 2B) 3. Przydatne w wybranych sytuacjach Kolejne linie leczenia Pembrolizumab dla nowotworów z wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB-H ≥ 10 mutacji/Mb)
SEOM-TTCC 2025	Zalecenia SEOM-TTCC (Spanish Society for Medical Oncology - Spanish Group for the Treatment of Head and Neck Tumors) w zakresie zaawansowanego raka nosogardła <i>Leczenie nawrotów lokoregionalnych i choroby przerzutowej</i> Główne opcje terapeutyczne obejmują zabieg chirurgiczny (otwarty lub endoskopowy nosogardło-gardło-gardło) i/lub ponowne napromieniowanie (IMRT), brachyterapię, radiochirurgię (SRS) oraz stereotaktyczną radioterapię ciała (SBRT) z jednoczesną chemioterapią lub bez niej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Terapie protonami i jonami węgla pozostają w fazie eksperymentalnej ze względu na ograniczoną dostępność i wysokie koszty. Chemioterapia oparta na platynie stanowi podstawę leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC) niekwalifikującym się do leczenia radykalnego. U pacjentów z przeciwwskazaniami do cisplatyny lub gemcytabiny, cisplatyna/karboplatyna i 5-fluorouracyl mogą być rozważane jako alternatywny schemat leczenia. W oparciu o ostatnie randomizowane badania fazy III, połączenie cisplatyny i gemcytabiny z przeciwciałem przeciwko białku programowanej śmierci komórek 1 (PD-1) jest obecnie uważane za standard opieki w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego (NPC) [I, A]. Trzy randomizowane badania fazy III wykazały poprawę wyników leczenia po dodaniu przeciwciała anty-PD-1 (toripalimab, kamrelizumab, tislelizumab) do pierwszej linii leczenia gemcytabiną-cisplatyną w nawrotowym/przerzutowym raku nosogardła. Wszystkie trzy badania (odpowiednio JUPITER-02, CAPTAIN-1st i RATIONALE-309) wykazały poprawę PFS w porównaniu z cisplatyną i gemcytabiną w monoterapii, przy czym w badaniu JUPITER-02 odnotowano też statystycznie istotną poprawę OS przy dłuższym okresie obserwacji (mediana nieosiągnięta w porównaniu z 33,7 miesiąca; HR 0,63; 95% CI 0,45–0,89; p = 0,008). Nie ustalono standardowej terapii drugiej linii, chociaż niektóre leki mają udowodnioną aktywność (paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan, winorelbina, ifosfamid, doksorubicyna, oksaliplatyna i cetuksymab) [III, B]. Obiecujące wyniki wykazała także immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego [III, B], a niwolumab, pembrolizumab i kamrelizumab uzyskały wskaźniki odpowiedzi na poziomie 20–34% w różnych badaniach fazy I/II. Rola immunoterapii u pacjentów opornych na platynę lub po progresji do leczenia anty-PD1 w pierwszej linii wymaga wyjaśnienia.

Skróty: 5-FU – 5-fluorouracyl; CAV – cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CPS – łączny wynik dodatni (ang. combined positive score); ENE – przekroczenie torebki węzła chłonnego (ang. extranodal extension); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus); HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IMRT – radioterapia z modulacją intensywności wiązki (ang. intensity-modulated radiation therapy); M0 – brak przerzutów odległych; M1 – obecność przerzutów odległych; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NIO-PIB – Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; NPC – rak nosogardła (ang. nasopharyngeal carcinoma); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed cell death protein 1); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death-ligand 1); PE – cisplatyna lub karboplatyna i etopozyd; PF – cisplatyna lub karboplatyna i 5-fluorouracyl; PFE – cisplatyna lub karboplatyna, 5-fluorouracyl i cetuksymab; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); PG – cisplatyna i gemcytabina; PS – stan sprawności (ang. performance status); SBRT – stereotaktyczna radioterapia ciała (ang. stereotactic body radiation therapy); SEOM-TTCC – Spanish Society for Medical Oncology – Spanish Group for the Treatment of Head and Neck Tumors; SRS – radiochirurgia stereotaktyczna (ang. stereotactic radiosurgery); TP – cisplatyna i docetaksel; TPExtreme – cisplatyna, docetaksel i cetuksymab.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Chemioterapia (CTH) oparta na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS)	TAK	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC) zalecaną opcją terapeutyczną jest immunochemioterapia, tj. przeciwciało anty-PD-1 w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (lub karboplatyną w przypadku penpulimabu). W wytycznych, obok tislelizumabu (ocenianej interwencji), wymieniane są również inne przeciwciała anty-PD-1: toripalimab, kamrelizumab oraz penpulimab. Spośród wskazanych opcji jedynie tislelizumab oraz toripalimab posiadają w Europie rejestrację w leczeniu populacji docelowej. Jednocześnie żadna z terapii opartych na przeciwciałach anty-PD-1 nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce. W konsekwencji immunochemioterapia nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, a tym samym nie może zostać uznana za właściwy komparator dla tislelizumabu. Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania chemioterapii, przy czym preferowaną opcją i uznanym standardem postępowania jest terapia oparta na gemcytabinie i cisplatynie. Dostępne dane z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce potwierdzają, że w populacji docelowej to właśnie schemat gemcytabina + cisplatyna stanowi standard leczenia. Oznacza to, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tislelizumabu terapia gemcytabina + cisplatyna będzie zastępowana przez ocenianą interwencję, tj. tislelizumab + gemcytabina + cisplatyna, i tym samym będzie stanowiła dla niej właściwy komparator. (...) oceniana interwencja nie będzie zastępowała innych schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do gemcytabiny z	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów. Niemniej analitycy Agencji uznają go za niekompletny. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą.

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
		<i>cisplatyną, a zatem schematy te nie będą stanowiły właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. [APD wnioskodawcy]</i> <i>(...) 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. [odp. na wymagania minimalne]</i>	

Jako komparator dla produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) wnioskodawca przyjął standardową chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatynie. Zdaniem analityków AOTMiT wybór komparatora jest prawidłowy, aczkolwiek nie uwzględnia wszystkich dostępnych opcji, czyli toripalimabu, który jest finansowany od 1 lipca 2026 r. w ramach PL B.52 w tożsamym wskazaniu.

Zdaniem ankietowanej ekspertki aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu stosuje się: chemioterapię + radioterapię (u 80% pacjentów), chemioterapię (u 10% pacjentów) i radioterapię (u 10% pacjentów).

Również odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na tislelizumab z GEM-CIS jako zalecany schemat leczenia w pierwszej linii we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w procesie wyboru komparatorów należy *rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. (...) Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* Biorąc pod uwagę powyższe w ocenie analityków Agencji, pomimo braku finansowania toripalimabu ze środków publicznych w Polsce na dzień złożenia wniosku, zasadnym było przeprowadzenie porównania również z tą technologią (finansowaną w ramach PL B.52 od 1 lipca 2026 r.), z uwagi na jej znaczenie kliniczne oraz możliwy wpływ na wyniki wszystkich analiz.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu (TIS) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) opartą na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS) w porównaniu do standardowej chemioterapii, zdefiniowanej jako schemat GEM+CIS, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli pacjenci z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.</i>	<i>Inna niż zdefiniowana</i>	–
Interwencja	<i>Tislelizumab (Tevimbra) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego i/lub praktyką kliniczną</i>	<i>Inna niż zdefiniowana</i>	–
Komparatory	<i>Chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako terapia skojarzona oparta na gemcytabinie i cisplatynie w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) i/lub praktyką kliniczną.</i>	<i>Inna niż zdefiniowana</i>	–
Punkty końcowe	<i>Punkty końcowe związane z:</i> <i>przeżyciem wolnym od progresji (PFS, progression-free survival),</i> <i>przeżyciem całkowitym (OS, overall survival),</i> <i>odpowiedzią na leczenie, w tym:</i> <i>odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, objective response rate)</i> <i>czasem odpowiedzi na leczenie (DOR, duration of response),</i> <i>najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (BOR, best overall response),</i> <i>wskaźnikiem kontroli choroby (DCR, disease control rate)</i> <i>wskaźnikiem korzyści klinicznej (CBR, clinical benefit rate)</i> <i>przeżyciem wolnym od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2, progression-free survival after next line of treatment),</i> <i>jakością życia (HRQoL, health-related quality of life),</i> <i>bezpieczeństwem.</i>	<i>Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników</i>	–
Typ badań	<i>Badania randomizowane</i> <i>Badania nierandomizowane</i> <i>Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej</i> <i>Przeglądy systematyczne</i> <i>Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</i>	<i>Opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace poglądowe, komentarze i wywiady)</i> <i>Przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktu</i> <i>Przeglądy systematyczne, w których wyniki i wnioski odnosiły się do grupy leków anti-PD1, bez podziału na rodzaje</i> <i>Opisy pojedynczych przypadków</i>	–
Inne kryteria	–	–	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library³. Przegląd systematyczny zaktualizowano w ramach uzupełnień wymagań minimalnych, nie podano natomiast dokładnej daty tego przeglądu.

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III RATIONALE-309, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TIS w skojarzeniu z chemioterapią opartą na GEM+CIS w porównaniu do placebo (PLC) w skojarzeniu z CTH, zdefiniowanej jako schemat GEM+CIS.

Ponadto do analizy klinicznej włączono 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (He 2024 – retrospektywne, jednoośrodkowe, badanie kohortowe, którego celem było opracowanie modelu prognostycznego opartego na dostępnych klinicznych danych wyjściowych w celu przewidywania czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC) leczonych inhibitorem PD-1, w tym tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia) oraz 5 przeglądów systematycznych (Han 2023, Sun 2024, Cai 2025, Qiu 2025 i Manoharan 2026).

Przedstawiono też informacje dot. bezpieczeństwa ze stron: URPL, EMA i FDA (rozdz. 8 AKL Wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 17.09.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

Z uwagi na brak uwzględnienia w analizach Wnioskodawcy jako komparatora toripalimabu, w rozdz. 4.2.3 niniejszej AWA zdecydowano o przedstawieniu wyników porównań pośrednich tislelizumabu i toripalimabu przedstawionych w ramach przeglądów systematycznych z metaanalizą⁴: Cai 2025, Qiu 2025 i Sun 2024.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania RATIONALE-309 włączonego do AKL. Szczegółowy opis badań oraz publikacji włączonych do AKL znajduje się w aneksie A.2 AKL wnioskodawcy.

³ Przeszukano także bazy dodatkowe, szczegóły rozdz. 3.3.2 AKL wnioskodawcy

⁴ Nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego toripalimab + gemcytabina/cisplatyna z tislelizumabem + gemcytabina/cisplatyna w pierwszej linii nawrotowego lub przerzutowego raka nosogardła (NPC).

Tabela 7 Skrótowa charakterystyka badania RATIONALE-309

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
RATIONALE-309 (EMA 2025, Fang 2024, Haddad 2022, NCT03924986 2019, Yang 2021, Yang 2022, Yang 2023, Yang 2026, Zhang 2022) <u>Źródło finansowania:</u> BeiGene	Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne fazy III (status badania: zakończone) Hipoteza: <i>superiority</i> Porównywane interwencje: - TIS+CTH: TIS: 200 mg dożylnie w dniu 1. cyklu 3-tyg. CTH: dożylnie GEM w dawce 1 g/m² w dniu 1. i 8., oraz CIS w dawce 80 mg/m² w dniu 1., cyklu 3-tyg. - PLC+CTH PLC: dożylnie, w dniu 1. cyklu 3-tyg. CTH: dożylnie GEM w dawce 1 g/m² w dniu 1. i 8., oraz CIS w dawce 80 mg/m² w dniu 1., cyklu 3-tyg. TIS podawano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, wycofania pacjenta z badania lub zgonu, CTH podawano przez 4-6 cykli (wg decyzji badacza), do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania pacjenta z badania lub zgonu. Zgodnie z protokołem pacjenci, którzy nie tolerowali CTH, mogli mieć zmniejszoną dawkę każdego leku chemioterapeutycznego maksymalnie dwukrotnie przed odstawieniem. Redukcja dawki TIS nie była dozwolona w trakcie badania, dopuszczalne było jednak czasowe przerwanie leczenia w celu ustąpienia działań niepożądanych, przy czym leczenie należało wznowić w ciągu 12 tyg. od ostatniej dawki. Cross-over Według uznania badacza i za zgodą sponsora, pod warunkiem spełnienia kryteriów określonych w protokole, pacjenci z ramienia TIS+CTH mogli kontynuować monoterapię TIS, a pacjenci z ramienia PLC+CTH mogli przejść na monoterapię TIS po progresji choroby (potwierdzonej przez niezależny komitet oceniający – IRC). Do końca trwania badania 69 pacjentów (52,3%) z ramienia PLC+CTH przeszło na monoterapię TIS. Randomizacja: <i>Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją metodą permutowanych bloków ze względu na płeć i występowanie przerzutów do wątroby (tak vs nie).</i> Analiza wyników <i>Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, intent to treat), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.</i>	Pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC) wcześniej nieleczeni oraz pacjenci, u których wystąpiła miejscowa wznowa choroby niekwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, Kryteria włączenia (wybrane): • <i>Wiek 18-75 lat;</i> • <i>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy NPC;</i> • <i>Świeże lub archiwalne tkanki guza (bloki FFPE lub około 10 [≥ 5] świeżo pociętych, niebarwionych szkiełek FFPE) wraz z powiązaniem raportem patologicznym. W przypadku braku wystarczającej ilości archiwalnych tkanek guza, obowiązkowa jest świeża biopsja zmiany nowotworowej na początku badania;</i> • <i>Status sprawności według ECOG ≤1;</i> • <i>≥ 1 mierzalna zmiana zgodnie z RECIST v1.1;</i> • <i>Pacjenci nieleczeni z powodu nawrotowego lub przerzutowego NPC;</i> • <i>Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię neoadiuwantową, adiuwantową, radioterapię lub chemioradioterapię z zamiarem wyleczenia choroby nieprzerzutowej, muszą mieć ≥ 6 mies. przerwy w leczeniu od ostatniej dawki chemioterapii i/lub radioterapii przed randomizacją;</i> • <i>Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię neoadiuwantową przez < 4 cykle;</i> • <i>Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.</i> Kryteria wykluczenia (wybrane): • <i>Miejscowa wznowa choroby, kwalifikująca się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii;</i> • <i>Otrzymanie jakiejkolwiek zatwierdzonej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym terapii hormonalnej, w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (z wyjątkiem paliatywnej radioterapii przerzutów do kości lub zmian w tkankach miękkich, która powinna być zakończona > 7 dni przed obrazowaniem wyjściowym);</i> • <i>Otrzymanie jakiejkolwiek immunoterapii (w tym: interferon, interleukina-2, czynnik martwicy nowotworów, tymozyna) lub jakiejkolwiek terapii eksperymentalnej w ciągu 14 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed randomizacją;</i> • <i>Otrzymanie terapii ukierunkowanej na PD-1 lub PD-L1;</i>	I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie IRC; II-rzędowe punkty końcowe: ORR i DoR w ocenie IRC, OS, PFS i PFS2⁵ w ocenie badacza, HRQoL oraz bezpieczeństwo; Eksploracyjne punkty końcowe: ORR, DoR, DCR, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oceniane przez badacza, a także analiza biomarkerów, farmakokinetyka i immunogenność

⁵ Przeżycie bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia – zgodnie z protokołem badania: przeprowadzona zostanie analiza przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia (PFS2), zdefiniowanego jako czas od randomizacji do drugiej lub kolejnej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi wcześniej. Pacjenci żyjący, u których nie zaobserwowano drugiej obiektywnego progresji choroby, zostaną cenzurowani w ostatnim znanym momencie, w którym żyli i nie odnotowano u nich drugiej obiektywnego progresji choroby. W razie potrzeby przeprowadzona zostanie analiza opisowa wskaźnika PFS2.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje																																																																																										
	Bezpieczeństwo: analiza wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę któregokolwiek badanego leku. Mediana okresu obserwacji (mOB) i leczenia (mDoT) <table><tr><th>Analiza danych</th><th>Data odcięcia danych</th><th>mOB / mDoT</th><th>TIS+CTH</th><th>PLC+CTH</th></tr><tr><td rowspan="2">Analiza pośrednia I (zaplanowana w protokole)</td><td rowspan="2">26.03.2021</td><td>mOB</td><td colspan="2">10,0 mies.</td></tr><tr><td>mDoT</td><td>TIS: 35,9 tyg. / CTH: 18,0 tyg.</td><td>PLC: 32,1 tyg. / CTH: 18 tyg.</td></tr><tr><td rowspan="2">Analiza pośrednia II</td><td rowspan="2">30.09.2021</td><td>mOB</td><td colspan="2">15,5 mies.</td></tr><tr><td>mDoT</td><td>bd</td><td>bd</td></tr><tr><td rowspan="2">Analiza finalna</td><td rowspan="2">8.12.2023</td><td>mOB</td><td colspan="2">27,5 mies.</td></tr><tr><td>mDoT</td><td>TIS: 10,51 mies. / CTH: 4,14 mies.</td><td>PLC: bd / CTH: 4,14 mies.</td></tr></table>	Analiza danych	Data odcięcia danych	mOB / mDoT	TIS+CTH	PLC+CTH	Analiza pośrednia I (zaplanowana w protokole)	26.03.2021	mOB	10,0 mies.		mDoT	TIS: 35,9 tyg. / CTH: 18,0 tyg.	PLC: 32,1 tyg. / CTH: 18 tyg.	Analiza pośrednia II	30.09.2021	mOB	15,5 mies.		mDoT	bd	bd	Analiza finalna	8.12.2023	mOB	27,5 mies.		mDoT	TIS: 10,51 mies. / CTH: 4,14 mies.	PLC: bd / CTH: 4,14 mies.	- Aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych lub niekontrolowane, nieleczone przerzuty do mózgu (...) - Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep narządu. Charakterystyka populacji: <table><tr><th colspan="2">Parametr</th><th>TIS+CTH</th><th>PLC+CTH:</th></tr><tr><td colspan="2">Liczba pacjentów, N</td><td>131</td><td>132</td></tr><tr><td colspan="2">Rasa: azjatycka (%)</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td colspan="2">Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)</td><td>50,0 (26–74)</td><td>50,0 (23–73)</td></tr><tr><td colspan="2">Pacjenci <65 lat, n (%)</td><td>121 (92)</td><td>120 (91)</td></tr><tr><td rowspan="2">ECOG PS, n (%)</td><td>0</td><td>51 (39)</td><td>46 (35)</td></tr><tr><td>1</td><td>80 (61)</td><td>86 (65)</td></tr><tr><td rowspan="4">Typ histologiczny, n (%)</td><td>Nie zróżnicowany, nierogowaciejący</td><td>97 (74)</td><td>95 (72)</td></tr><tr><td>Zróżnicowany, nierogowaciejący</td><td>17 (13)</td><td>18 (14)</td></tr><tr><td>Płaskonabłonkowy rogowaciejący</td><td>9 (7)</td><td>8 (6)</td></tr><tr><td>Niesklasyfikowany</td><td>8 (6)</td><td>11 (8)</td></tr><tr><td rowspan="4">Stopień zaawansowania choroby, n (%)</td><td>Miejscowo nawrotowy</td><td>5 (4)</td><td>8 (6)</td></tr><tr><td>Przerzutowy ogółem</td><td>126 (96)</td><td>124 (94)</td></tr><tr><td>Przerzutowy pierwotny</td><td>46 (35)</td><td>40 (30)</td></tr><tr><td>Przerzutowy nawrotowy</td><td>80 (61)</td><td>84 (64)</td></tr><tr><td colspan="2">Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)</td><td>6 (5)</td><td>4 (3)</td></tr><tr><td colspan="2">Wcześniejsza radioterapia, n (%)</td><td>84 (64)</td><td>91 (69)</td></tr></table> Utrata chorych z badania (pacjenci zaprzestali leczenia, (data odcięcia danych: 08.12.2023): TIS+CTH: - progresja choroby 74/131 (56%), - wycofanie się z badania przez pacjenta 26/131 (20%), - AE 12/131 (9%), - decyzja lekarza 5/131 (4%),	Parametr		TIS+CTH	PLC+CTH:	Liczba pacjentów, N		131	132	Rasa: azjatycka (%)		100%	100%	Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		50,0 (26–74)	50,0 (23–73)	Pacjenci <65 lat, n (%)		121 (92)	120 (91)	ECOG PS, n (%)	0	51 (39)	46 (35)	1	80 (61)	86 (65)	Typ histologiczny, n (%)	Nie zróżnicowany, nierogowaciejący	97 (74)	95 (72)	Zróżnicowany, nierogowaciejący	17 (13)	18 (14)	Płaskonabłonkowy rogowaciejący	9 (7)	8 (6)	Niesklasyfikowany	8 (6)	11 (8)	Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Miejscowo nawrotowy	5 (4)	8 (6)	Przerzutowy ogółem	126 (96)	124 (94)	Przerzutowy pierwotny	46 (35)	40 (30)	Przerzutowy nawrotowy	80 (61)	84 (64)	Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)		6 (5)	4 (3)	Wcześniejsza radioterapia, n (%)		84 (64)	91 (69)	
Analiza danych	Data odcięcia danych	mOB / mDoT	TIS+CTH	PLC+CTH																																																																																									
Analiza pośrednia I (zaplanowana w protokole)	26.03.2021	mOB	10,0 mies.																																																																																										
		mDoT	TIS: 35,9 tyg. / CTH: 18,0 tyg.	PLC: 32,1 tyg. / CTH: 18 tyg.																																																																																									
Analiza pośrednia II	30.09.2021	mOB	15,5 mies.																																																																																										
		mDoT	bd	bd																																																																																									
Analiza finalna	8.12.2023	mOB	27,5 mies.																																																																																										
		mDoT	TIS: 10,51 mies. / CTH: 4,14 mies.	PLC: bd / CTH: 4,14 mies.																																																																																									
Parametr		TIS+CTH	PLC+CTH:																																																																																										
Liczba pacjentów, N		131	132																																																																																										
Rasa: azjatycka (%)		100%	100%																																																																																										
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		50,0 (26–74)	50,0 (23–73)																																																																																										
Pacjenci <65 lat, n (%)		121 (92)	120 (91)																																																																																										
ECOG PS, n (%)	0	51 (39)	46 (35)																																																																																										
	1	80 (61)	86 (65)																																																																																										
Typ histologiczny, n (%)	Nie zróżnicowany, nierogowaciejący	97 (74)	95 (72)																																																																																										
	Zróżnicowany, nierogowaciejący	17 (13)	18 (14)																																																																																										
	Płaskonabłonkowy rogowaciejący	9 (7)	8 (6)																																																																																										
	Niesklasyfikowany	8 (6)	11 (8)																																																																																										
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	Miejscowo nawrotowy	5 (4)	8 (6)																																																																																										
	Przerzutowy ogółem	126 (96)	124 (94)																																																																																										
	Przerzutowy pierwotny	46 (35)	40 (30)																																																																																										
	Przerzutowy nawrotowy	80 (61)	84 (64)																																																																																										
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)		6 (5)	4 (3)																																																																																										
Wcześniejsza radioterapia, n (%)		84 (64)	91 (69)																																																																																										

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
		– zakończenie chemioterapii 1/131 (1%), – zakończenie badania przez sponsora 12/131 (9%) – inne 1/131 (1) PLC+CHT: – progresja choroby 91/132 (69%), – wycofanie się z badania przez pacjenta 23/132 (17%), – AE 5/132 (4%), – decyzja lekarza 11/132 (8%), – ciąża 1/132 (1%) – pogorszenie stanu pacjenta związanego z nasileniem objawów choroby 1/132 (1%)	

AEs – zdarzenia niepożądane; DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate); DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. Health-related quality of life); IRC – niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); PFS2 – przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (ang. progression-free survival); TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania randomizowanego RATIONALE-309 przy pomocy skali Cochrane (RoB2). Ogólne ryzyko błędu badania RATIONALE-309 zostało ocenione przez Wnioskodawcę jako niskie. Ocenę badania jednoramiennego He 2024 Wnioskodawca przeprowadził za pomocą skali NICE, gdzie badanie He 2024 uzyskało 5/8 pkt. Szczegółowa ocena badań znajduje się w aneksie A.3 do AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca za pomocą skali AMSTAR II przeprowadził ocenę jakości przeglądów systematycznych i badań wtórnych, które ocenił na *krytycznie niską*. Szczegółowa ocena znajduje się w aneksie A.3.3 AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL Wnioskodawcy):

- *Badanie RATIONALE-309 zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej (100% uczestników). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia dla możliwości ekstrapolacji wyników, ponieważ wykazano porównywalność charakterystyki klinicznej pacjentów azjatyckich i europejskich z NPC w ramach wniosku rejestracyjnego, a EMA w oparciu o wspomniane badanie wydała zgodę na dopuszczenie TIS do obrotu w Europie. Ponadto należy również zauważyć, że w dotychczas opublikowanych badaniach nad TIS, obejmujących różne wskazania nowotworowe, nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności TIS związanych z pochodzeniem etnicznym/rasowym.*

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca w ramach AKL oraz uzupełnień wymagań minimalnych wyjaśnia, że mechanizm działania tislelizumabu nie daje biologicznych podstaw do oczekiwania jakościowo odmiennego efektu terapeutycznego u pacjentów z populacji europejskiej oraz podkreśla, że dostępne dane nie wskazują na klinicznie istotne różnice w farmakokinetyce TIS pomiędzy pacjentami rasy białej i azjatyckiej. Wnioskodawca przywołał również wyniki publikacji badań RATIONALE, które dotyczyły populacji z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego (GC/GEJC) – RATIONALE 305 oraz populacji z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) – RATIONALE 302 i 306, gdzie wykazano korzyść kliniczną z zastosowania tislelizumabu, bez sygnału wskazującego na osłabienie efektu w populacji europejskiej lub pozaazjatyckiej. Ponadto Wnioskodawca odwołał się do danych epidemiologicznych dot. raka nosogardła (NPC), którego częstość występowania jest większa w Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej niż w Europie. Zaznacza, że *przewodzenie 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*. Zgodnie z opinią Wnioskodawcy brak pacjentów europejskich w badaniu RATIONALE-309 nie stanowi podstawy do kwestionowania możliwości wykorzystania jego wyników w warunkach polskich.

Na fakt przeprowadzenia badania tylko w populacji azjatyckiej wskazała również prof. Cisarż (KW w dziedzinie onkologii), która zaznaczyła, że *na podstawie analizy badania klinicznego III fazy RATIONALE-309 wykazano korzyść w ramieniu gemcytabina z cisplatyną z dodaniem tislelizumabu zarówno w zakresie PFS (...) również w zakresie OS (...). Zastrzeżeniem jest fakt, że w w/w badaniu uczestniczyli tylko w 100% Azjaci, a jest to odmienna grupa genowa z rasą białą*.

- *Większość pacjentów w badaniu RATIONALE-309 w momencie włączenia do badania znajdowała się w stadium przerzutowym, a jedynie 4-6% pacjentów w stadium nawrotowym, stąd wnioskowanie o skuteczności TIS w tej grupie chorych obarczone jest niepewnością. Należy jednak podkreślić, że dostępne analizy podgrup, przeprowadzone w zależności od statusu zaawansowania choroby, nie wykazały istotnej statystycznie interakcji w podgrupach, co wskazuje na spójność efektu leczenia zarówno u chorych z nawrotem, jak i w stadium przerzutowym.*

Komentarz analityków AOTMiT: Szczegółowe wyniki w podgrupach (m.in. ze względu na zaawansowanie choroby i typ histologiczny) przedstawiono w rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Jako komparator dla produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) wnioskodawca przyjął standardową chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatynie. Zdaniem analityków AOTMiT wybór komparatora jest prawidłowy, jednak nie uwzględnia wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych tj.: toripalimabu, który jest finansowany od 1 lipca 2026 r. w ramach PL B.52 w tożsamym wskazaniu. W ocenie analityków Agencji, pomimo braku finansowania toripalimabu ze środków publicznych Polsce na dzień złożenia wniosku, powinien zostać uznany za komparator dla wnioskowanej interwencji. W związku z powyższym w rozdz. 4.2.3 analitycy Agencji przedstawili wyniki trzech porównań pośrednich schematów TIS+CHT

i TOR+CHT pochodzących z publikacji: Sun 2024, Qui 2025 i Cai 2025, które nie zostały uwzględnione w AKL Wnioskodawcy.

- Do badania RATIONALE-309 włączano pacjentów w wieku od 18 do 75 r.ż. – zapisy proponowanego programu lekowego nie ograniczają kryteriami włączenia górnej granicy wieku pacjentów. Tym samym do leczenia TIS w ramach programu lekowego będą mogli być włączani pacjenci starsi (>75 r.ż.) i prawdopodobnie w gorszym stanie sprawności.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL Wnioskodawcy):

- *W badaniu RATIONALE-309 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH w zakresie przeżycia całkowitego. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu tym dopuszczano możliwość zastosowania monoterapii TIS w ramieniu PLC+CTH, w przypadku wystąpienia potwierdzonej progresji (cross-over), a to oznacza, że uzyskane wyniki dotyczące OS mogą być zaburzone przez efekt cross-over. Jednocześnie eksperci EMA w toku oceny rejestracyjnej wskazali, że pomimo braku wykazania istotności statystycznej w zakresie OS, uzyskane wyniki dla TIS+CTH należy uznać za istotne klinicznie. Co istotne, niektóre analizy wrażliwości (uwzględniające efekt cross-over) wskazywały na istotną statystycznie przewagę TIS+CTH nad CTH.*

Komentarz analityków AOTMiT:

Interpretacja wyników przeżycia całkowitego (OS) oraz niedojrzałość danych OS w analizie pierwotnej stanowi ograniczenie w świetle cross-over (analiza finalna badania RATIONALE-309).

Po progresji choroby pacjenci z ramienia PLC+CTH mogli przejść na leczenie tislelizumabem – 69 z 132 pacjentów (52,3%) z grupy kontrolnej otrzymywało TIS+CTH po progresji, a łącznie 74 pacjentów (56,1%) otrzymywało TIS po fazie cross-over. Tak znaczny odsetek pacjentów z ramienia kontrolnego eksponowanego na TIS mógł prowadzić do zmniejszenia obserwowanej różnicy w OS pomiędzy grupami i utrudnia ocenę rzeczywistego wpływu rozpoczęcia leczenia TIS w pierwszej linii na przeżycie całkowite. Interpretacja OS powinna wymagać uwzględniania wpływu kolejnych linii oraz cross-over. Autorzy badania przeprowadzili eksploracyjne analizy wrażliwości korygujące wpływ cross-over, jednak wyniki tych analiz powinny być traktowane jako analizy wspierające.

- *Podczas ekstrakcji danych z badania RATIONALE-309 napotkano niewielkie rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami (w zakresie stratyfikacji wyniku HR dla PFS w ocenie INV), dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny. W takiej sytuacji każdorazowo prezentowano oba wyniki wraz z źródłem pochodzenia danych. Wspomniane rozbieżności nie miały jednak wpływu na wnioskowanie.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Kanadyjska Komisja CDA-AMC⁶ w swojej ocenie dla tislelizumabu zwróciła uwagę na ograniczenie związane z potencjalnym naruszeniem założenia proporcjonalności hazardów zarówno dla PFS jak i OS, co oznacza, że względny efekt leczenia nie był stały w czasie. W konsekwencji pojedyncze wyniki HR mogą nie odzwierciedlać w pełni efektu leczenia w całym okresie obserwacji, dlatego interpretacja wyników powinna uwzględniać również krzywe przeżycia oraz różnice w odsetku pacjentów pozostających bez leczenia w określonych punktach czasowych oraz analizę krzywych Kaplana-Meiera. Komitet CDA-AMC podkreślił dodatkowo, że nie ma pewności, czy ewentualne różnice w okolicznościach prowadzących do wycofania się z badania mogły stanowić źródło błędu systematycznego.
- Ocena jakości życia (QoL) mogła być podatna na zakłócenie związane z odślepianiem pacjentów po wystąpieniu progresji (faza cross-over na TIS) oraz brakiem długoterminowych danych. Tym samym wyniki dotyczące jakości życia należy interpretować z ostrożnością.

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK622552/>

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania RATIONALE-309

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu RATIONALE-309 wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS u pacjentów z grupy TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH, zarówno w ocenie IRC jak i w ocenie INV, niezależnie od daty odcięcia danych (okres obserwacji: 10,0 mies. / 15,5 mies. i 27,5 mies.) oraz stratyfikacji (mediana PFS w ocenie IRC dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła: 9,6 mies. dla TIS+CTH oraz 7,4 mies. dla PLC+CTH).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji populacja ogólna (ITT), badanie RATIONALE-309

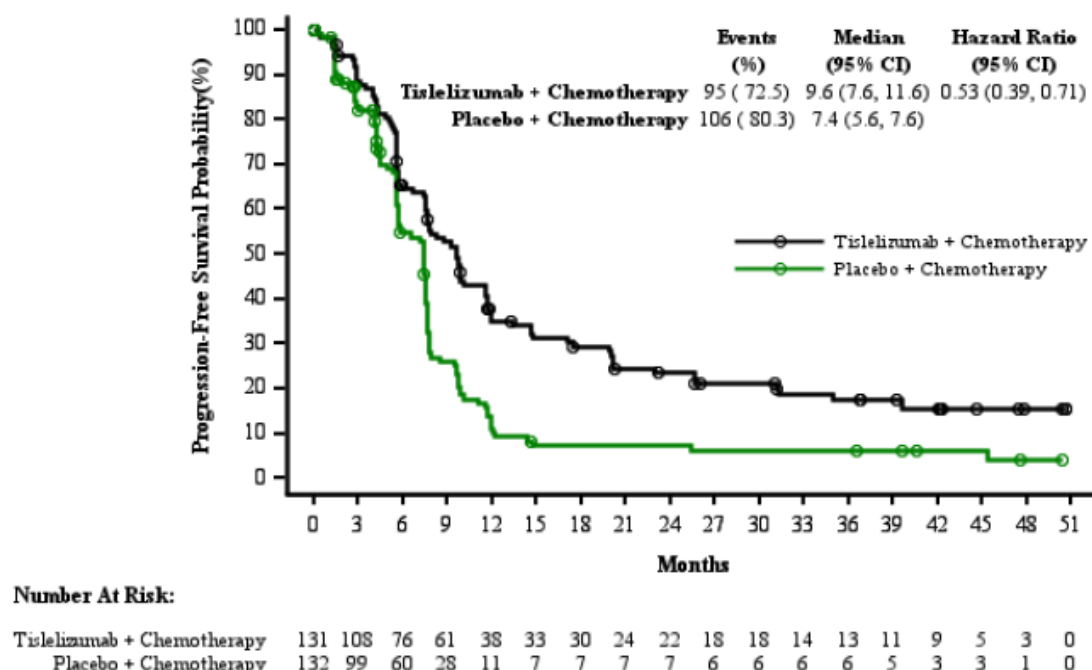
Data odcięcia danych	TIS + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	PLC + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
PFS w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC) – I-rzędowy punkt końcowy						
26.03.2021 r.	131	9,2 [7,6; 10,1]	132	7,4 [5,6; 7,5]	0,52 [0,38; 0,73]^b	<0,0001
30.09.2021 r.		9,6 [7,6; 11,7]		7,4 [5,7; 7,6]	0,50 [0,37; 0,68]^b	<0,0001
08.12.2023 r.		9,6 [7,6; 11,6]		7,4 [5,6; 7,6]	0,53 [0,39; 0,71]^b	bd
		9,6 [7,6; 11,6]		7,4 [5,6; 7,6]	0,55 [0,41; 0,73]^c	bd
PFS w ocenie badacza (INV)						
26.03.2021 r.	131	9,8 [7,8; 11,9]	132	7,6 [6,6; 7,8]	0,54 [0,38; 0,76]^c	bd
		9,8 [7,8; 11,9]		7,6 [6,6; 7,8]	0,54 [0,38; 0,76]^b	0,0002
		9,8 [7,8; 11,9]		7,6 [6,6; 7,8]	0,53 [0,38; 0,75]^c	0,0001

bd – brak danych; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); N – liczba pacjentów; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatinie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatinie

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie).

c) Bez stratyfikacji.



Rysunek 1 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji (PFS) populacja ogólna (ITT), badanie RATIONALE-309

Analizowany odsetek przeżyć wolnych od progresji był numerycznie wyższy w grupie interwencji niezależnie od daty odcięcia danych (okres, obserwacji: 6 / 12 / 24 mies.). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Wyniki analizy skuteczności, odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej (ITT), badanie RATIONALE-309

Data odcięcia danych	Okres obs. [mies.]	TIS + CTH % [95% CI]	PLC + CTH % [95% CI]	p ^a
PFS w ocenie IRC				
08.12.2023 r.	6	64,7 [55,5; 72,5]	54,8 [45,3; 63,3]	bd
	12	35,1 [26,6; 43,8]	10,2 [5,4; 16,8]	bd
	24	23,5 [16,1; 31,7]	7,3 [3,4; 13,3]	bd
PFS w ocenie INV				
26.03.2021 r.	6	71,8 [62,9; 79,0]	61,2 [51,7; 69,5]	bd
	12	38,1 [26,5; 49,6]	12,7 [5,7; 22,7]	bd

bd – brak danych; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; INV – badacz (ang. Investigator); IRC – niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee)

a) Raportowane przez autorów badania

Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego komitetu, analiza w podgrupach⁷ (wybrane) – data odcięcia danych 08.12.2023 r.

Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie płci, stanu sprawności ECOG, obecności przerzutów do wątroby oraz typu histologicznego. Różnicę IS zaobserwowano jedynie w przypadku analizy dla podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek pacjentów (<65 lat i ≥65 lat), p dla testu interakcji p=0,008).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe wyniki dla podgrup w zależności od poziomu DNA EBV i ekspresji PD-L1 znajdują się w rozdz. 6.1 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnego komitetu, analiza w podgrupach (wybrane) – data odcięcia danych 08.12.2023 r.

Podgrupa	TIS + CTH n/N	PLC + CTH n/N	Mediana PFS (95% CI) TIS + CTH	Mediana PFS (95% CI) PLC + CTH	HR (95% CI)	p**
Grupa wiekowa 1						
< 65 lat	85/121	97/120	9,8 (7,7; 11,7)	7,4 (5,7; 7,6)	0,50 (0,37; 0,68)	0,008
≥ 65 lat	10/10	9/12	5,1 (1,5; 9,6)	6,4 (4,4; 11,9)	1,89 (0,74; 4,83)	
Grupa wiekowa 2						
< 50 lat	49/63	56/64	9,2 (6,7; 11,7)	7,4 (5,6; 7,7)	0,54 (0,36; 0,80)	0,901
≥ 50 lat	46/68	50/68	9,6 (7,5; 11,9)	7,4 (5,5; 7,6)	0,56 (0,37; 0,85)	
Płeć						
Mężczyźni	73/103	84/103	9,7 (7,5; 11,7)	7,1 (5,6; 7,6)	0,57 (0,41; 0,78)	0,411
Kobiety	22/28	22/29	8,9 (6,7; 13,3)	7,5 (5,5; 7,8)	0,42 (0,22; 0,81)	
Stan sprawności ECOG						
0	38/51	37/46	9,6 (7,5; 11,5)	7,1 (5,5; 7,6)	0,54 (0,34; 0,86)	0,950
1	57/80	69/86	9,9 (5,7; 14,7)	7,4 (5,6; 7,7)	0,53 (0,37; 0,76)	
Aktualny stopień zaawansowania choroby						
Miejscowo nawrotowa	3/5	5/7	11,9 (11,6; NE)	2,8 (0,6; NE)	0,11 (0,01; 0,96)	0,527
Przerzutowa	92/126	101/125	9,6 (7,5; 11,5)	7,4 (5,7; 7,6)	0,57 (0,43; 0,77)	
Pierwotna	35/46	31/40	9,6 (7,4; 11,5)	7,4 (5,6; 7,7)	0,55 (0,33; 0,90)	
Nawrót	57/80	70/85	8,8 (5,7; 13,3)	7,4 (5,6; 7,6)	0,58 (0,40; 0,82)	
Przerzuty do wątroby na początku badania						
Tak	43/56	51/56	7,5 (5,6; 11,5)	5,7 (4,5; 7,4)	0,44 (0,28; 0,69)	0,232
Nie	52/75	55/76	9,9 (7,8; 11,9)	7,6 (5,8; 7,8)	0,63 (0,43; 0,92)	

⁷ według protokołu RATIONALE-309, badanie stratyfikowano ze względu na płeć i występowanie przerzutów do wątroby (tak vs nie)

Podgrupa	TIS + CTH n/N	PLC + CTH n/N	Mediana PFS (95% CI) TIS + CTH	Mediana PFS (95% CI) PLC + CTH	HR (95% CI)	p**
Typ histologiczny						
Nierogowaciejący	84/116	94/117	9,6 (7,6; 11,7)	7,4 (5,7; 7,6)	0,54 (0,40; 0,73)	0,984
Rogowaciejący	5/8	7/10	8,6 (2,8; NE)	5,5 (1,7; 10,1)	0,52 (0,16; 1,67)	
Nieznany	6/7	5/5	5,9 (2,7; 11,6)	5,6 (1,4; NE)	0,48 (0,13; 1,82)	
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe						
Leczenie farmakologiczne	58/83	72/88	9,7 (5,9; 11,9)	7,4 (5,5; 7,6)	0,54 (0,38; 0,77)	0,826
Zabiegi chirurgiczne	5/6	2/4	5,8 (2,8; NE)	4,4 (4,2; NE)	0,94 (0,17; 5,25)	
Radioterapia	59/84	74/91	9,7 (5,9; 11,9)	7,4 (5,6; 7,6)	0,55 (0,39; 0,78)	

PFS – przeżycie wolne od progresji; HR – hazard względny; CI – przedział ufności; TIS+CTH – tislelizumab + chemioterapia; PLC+CTH – placebo + chemioterapia; NE – nie do oszacowania; NR – nie osiągnięto; n – liczba zdarzeń; N – liczebność próby

** Obliczenia własne Wnioskodawcy

Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2)

Dla daty odcięcia danych 08.12.2023 r. wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS po kolejnej linii leczenia, u pacjentów z grupy TIS+CTH w porównaniu do PLC+CTH. Odsetki PFS2 w kolejnych okresach obserwacji (tj.: 6, 12, 24 i 48 mies.) były numerycznie wyższe w grupie TIS+CTH niż w grupie PLC+CTH.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

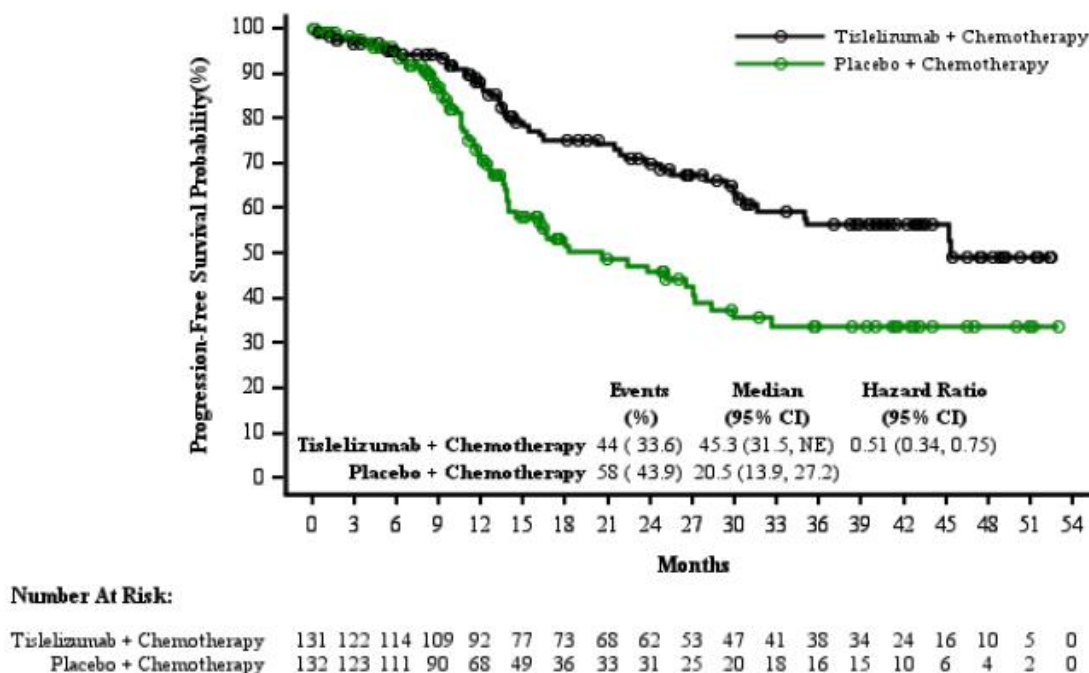
Tabela 11 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2), badanie RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	PLC + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p ^a
PFS2	08.12.2023 r.	131	45,3 [31,5; NE]	132	20,5 [13,9; 27,2]	0,51 [0,34; 0,75]^b	bd

HR – hazard względny (ang. hazard ratio); N – liczba pacjentów; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; NE – nie osiągnięto (not estimable / not reached)

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Bez stratyfikacji.



Rysunek 2 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2), badanie RATIONALE-309

Tabela 12 Wyniki analizy skuteczności, odsetek przeżyć wolnych od progresji po kolejnej linii leczenia w ocenie badacza, badanie RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Okres obs. [mies.]	TIS + CTH % [95% CI]	PLC + CTH % [95% CI]	p ^a
PFS2	08.12.2023 r.	6	95,3 [89,8; 97,9]	95,2 [89,5; 97,8]	bd
		12	87,2 [79,7; 92,1]	70,9 [61,2; 78,7]	bd
		24	69,8 [59,9; 77,7]	45,9 [35,0; 56,0]	bd
		48	49,3 [35,9; 61,4]	33,8 [23,1; 44,8]	bd

bd – brak danych; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie

Przeżycie całkowite (OS)

Dla daty odcięcia danych 08.12.2023 r. odnotowano numerycznie dłuższe mediany przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących TIS+CTH w porównaniu z grupą kontrolną PLC+CTH – wyniki nie osiągnęły IS (analiza bez stratyfikacji/ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie), i analizy po dostosowaniu do cross-over metodą rank-preserving structural failure time (RPSFTM), ze stratyfikacją). Różnice znamienne statystycznie dla mediany OS odnotowano dla analizy po dostosowaniu do cross-over metodą dwustopniową, ze stratyfikacją.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite (OS) w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT), badanie RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	PLC + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p ^a
OS	08.12.2023 r.	131	45,3 [33,4; NE]	132	31,8 [25,0; NE]	0,73 [0,51; 1,05] ^b	bd
			45,3 [33,4; NE]		31,8 [25,0; NE]	0,74 [0,52; 1,06] ^c	bd
			45,3 [33,4; NE]		23,0 [18,1; 31,6]	0,56 [0,27; 1,19] ^d	bd
			45,3 [33,4; NE]		27,0 [20,0; 36,8]	0,62 [0,40; 0,97]^e	bd

HR – hazard względny (ang. hazard ratio); TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; NE – niemożliwe do oceny (ang. not estimable)

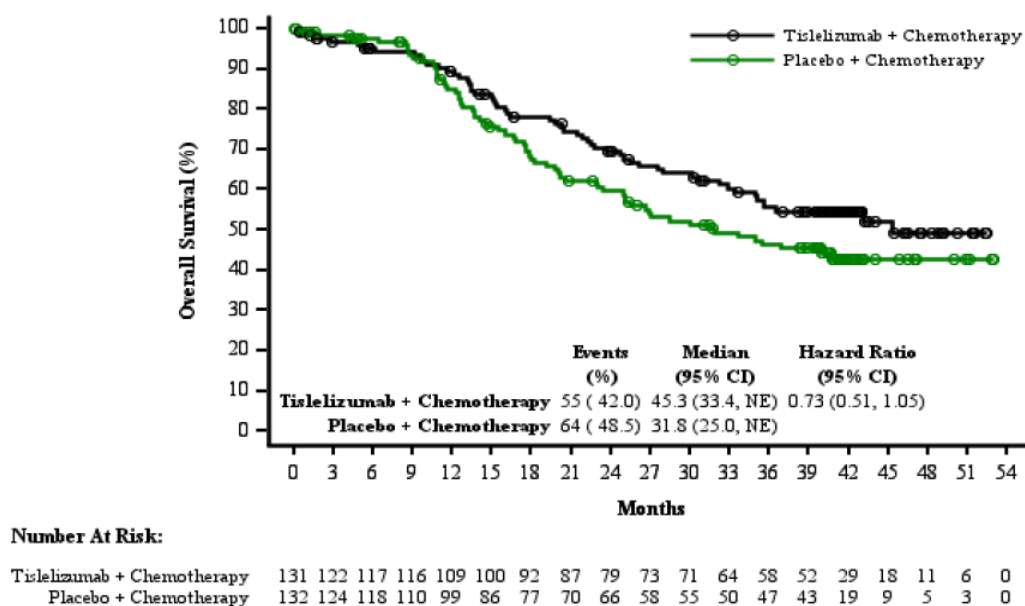
a) Raportowane przez autorów badania

b) Ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie)

c) Bez stratyfikacji

d) Po dostosowaniu do cross-over metodą rank-preserving structural failure time (RPSFTM), ze stratyfikacją

e) Po dostosowaniu do cross-over metodą dwustopniową, ze stratyfikacją



Rysunek 3 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite (OS) w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT), badanie RATIONALE-309

Dla daty odcięcia danych 08.12.2023 r. w grupie pacjentów stosujących TIS+CTH odnotowano numerycznie wyższe odsetki przeżyć całkowitych w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PLC+CTH (z wyjątkiem wyników po 6 mies. obserwacji).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności, odsetek przeżyć całkowitych w ocenie badacza w populacji ogólnej (ITT), badanie RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Okres obs. [mies.]	TIS + CTH % [95% CI]	PLC + CTH % [95% CI]	p ^a
OS	08.12.2023 r.	6	95,3 [89,9; 97,9]	97,6 [92,9; 99,2]	bd
		12	89,6 [82,8; 93,8]	84,9 [77,1; 90,2]	bd
		24	69,4 [60,4; 76,8]	59,6 [50,1; 67,9]	bd
		36	55,6 [46,0; 64,1]	46,4 [36,9; 55,3]	bd
		48	49,2 [38,0; 59,5]	42,7 [33,2; 51,9]	bd

bd – brak danych; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

a) Raportowane przez autorów badania

Przeżycie całkowite w ocenie badacza analiza w podgrupach⁸ (wybrane) – data odcięcia danych 08.12.2023 r.

Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku, płci, stanu sprawności ECOG, obecności przerzutów do wątroby oraz typu histologicznego.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe wyniki dla podgrup w zależności od poziomu DNA EBV i ekspresji PD-L1 znajdują się w rozdz. 6.1 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15 Wyniki analizy skuteczności, przeżycie całkowite w ocenie badacza analiza w podgrupach (wybrane) – data odcięcia danych 08.12.2023 r.

Podgrupa	TIS + CTH n/N	PLC + CTH n/N	Mediana OS (95% CI) TIS + CTH	Mediana OS (95% CI) PLC + CTH	HR (95% CI)	p ^{**}
Grupa wiekowa 1						
< 65 lat	49/121	58/120	NR (35,1; NE)	31,8 (23,4; NE)	0,70 (0,48; 1,03)	0,278
≥ 65 lat	6/10	6/12	21,9 (4,8; NE)	25,1 (11,4; NE)	1,36 (0,44; 4,24)	

⁸ według protokołu RATIONALE-309, badanie stratyfikowano ze względu na płeć i występowanie przerzutów do wątroby (tak vs nie)

Podgrupa	TIS + CTH n/N	PLC + CTH n/N	Mediana OS (95% CI) TIS + CTH	Mediana OS (95% CI) PLC + CTH	HR (95% CI)	p**
Grupa wiekowa 2						
< 50 lat	27/63	33/64	NR (30,1; NE)	31,8 (23,0; NE)	0,76 (0,46; 1,27)	0,942
≥ 50 lat	28/68	31/68	45,3 (30,7; NE)	30,0 (18,2; NE)	0,74 (0,44; 1,23)	
Płeć						
Mężczyźni	47/103	54/103	45,3 (30,7; NE)	28,4 (22,8; 40,6)	0,75 (0,51; 1,11)	0,780
Kobiety	8/28	10/29	NR (23,7; NE)	NR (16,6; NE)	0,65 (0,25; 1,64)	
Stan sprawności ECOG						
0	22/51	19/46	45,3 (30,1; NE)	NR (25,1; NE)	0,91 (0,49; 1,68)	0,426
1	33/80	45/86	NR (27,9; NE)	27,0 (18,2; 40,6)	0,67 (0,42; 1,04)	
Aktualny stopień zaawansowania choroby						
Miejscowo nawrotowa	1/5	4/7	NR (32,9; NE)	15,5 (0,6; NE)	0,18 (0,02; 1,77)	0,566
Przerzutowa	54/126	60/125	45,3 (33,4; NE)	33,6 (25,0; NE)	0,79 (0,54; 1,14)	
Pierwotna	20/46	17/40	43,0 (22,7; NE)	39,9 (26,7; NE)	0,95 (0,50; 1,81)	
Nawrót	34/80	43/85	45,3 (34,9; NE)	27,0 (20,5; NE)	0,73 (0,46; 1,14)	
Przerzuty do wątroby na początku badania						
Tak	23/56	29/56	NR (22,5; NE)	26,7 (17,4; NE)	0,64 (0,37; 1,10)	0,481
Nie	32/75	35/76	45,3 (32,9; NE)	36,8 (25,0; NE)	0,83 (0,51; 1,34)	
Typ histologiczny						
Nierogowaciejący	48/116	57/117	45,3 (34,9; NE)	33,6 (25,0; NE)	0,74 (0,50; 1,08)	0,979
Rogowaciejący	4/8	5/10	27,9 (2,8; NE)	25,0 (1,7; NE)	0,71 (0,19; 2,65)	
Nieznany	3/7	2/5	32,2 (16,0; NE)	NR (17,8; NE)	0,89 (0,15; 5,41)	
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe						
Leczenie farmakologiczne	35/83	45/88	45,3 (33,4; NE)	26,9 (20,5; NE)	0,70 (0,45; 1,09)	0,560
Zabiegi chirurgiczne	2/6	2/4	NR (2,8; NE)	17,4 (14,4; NE)	0,18 (0,02; 2,05)	
Radioterapia	35/84	47/91	NR (34,9; NE)	26,9 (20,1; NE)	0,68 (0,44; 1,06)	

CI – przedział ufności; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto; OS – przeżycie całkowite; PLC + CTH – placebo + chemioterapia; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; TIS + CTH – tislelizumab + chemioterapia; n – liczba zdarzeń; N – liczebność próby

** Obliczenia własne Wnioskodawcy

Odpowiedź na leczenie

W zakresie oceny odpowiedzi na leczenie ocenianej przez niezależny komitet oceniający (IRC) dla daty odcięcia danych 08.12.2023 r. w grupie leczonej TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z obiektywną (ORR) oraz całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR), a także istotnie wyższy wskaźnik korzyści klinicznej (CBR). Uzyskano również istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby o około 69% w grupie TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH.

Odnotowano natomiast IS niższy odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby w grupie TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH.

W zakresie odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badania (INV) w grupie leczonej TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH uzyskano istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR). W grupie pacjentów przyjmujących TIS+CTH uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby o około 69% w porównaniu z grupą kontrolną.

Odnotowano natomiast IS niższy odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby w grupie TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności, odpowiedź na leczenie, badanie RATIONALE-309

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS + CTH n/N (%)	PLC + CTH n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p*
Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC						
ORR	08.12.2023 r.	90/131 (69)	73/132 (55)	1,24 [1,03; 1,51] OR = 1,78 [1,08; 2,96] ^a	NNT = 8 [4; 57]	0,027
CR		28/131 (21)	10/132 (8)	2,82 [1,43; 5,57]	NNT = 8 [5; 19]	0,003
PR		62/131 (47)	63/132 (48)	0,99 [0,77; 1,28]	-0,004 [-0,12; 0,12]	0,948
SD		19/131 (15)	33/132 (25)	0,58 [0,35; 0,97]	NNH = 9 [4; 104]	0,036
Brak CR/PD ^b		8/131 (6)	7/132 (5)	1,15 [0,43; 3,08]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,779
PD		4/131 (3)	13/132 (10)	0,31 [0,10; 0,93]	NNT = 15 [8; 109]	0,036
NO		10/131 (8)	6/132 (5)	1,68 [0,63; 4,49]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,301
DCR		117/131 (89)	113/132 (86)	1,04 [0,95; 1,14]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,365
CBR		101/131 (77)	87/132 (66)	1,17 [1,003; 1,36]	NNT = 9 [5; 274]	0,046
Odpowiedź na leczenie w ocenie INV						
ORR	26.03.2021 r.	102/131 (78)	89/132 (67)	1,15 [0,99; 1,34] OR = 1,73 [0,99; 3,03] ^a	0,10 [-0,003; 0,21]	0,059
CR		7/131 (5)	5/132 (4)	1,41 [0,46; 4,33]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,548
PR		95/131 (73)	84/132 (64)	1,14 [0,96; 1,35]	0,09 [-0,02; 0,20]	0,124
SD		16/131 (12)	34/132 (26)	0,47 [0,28; 0,82]	NNH = 7 [4; 23]	0,007
PD		4/131 (3)	3/132 (2)	1,34 [0,31; 5,89]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,695
NO		9/131 (7)	6/132 (5)	1,51 [0,55; 4,13]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,42
DCR		118/131 (90)	123/132 (93)	0,97 [0,90; 1,04]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,364
CBR		110/131 (84)	99/132 (75)	1,12 [0,99; 1,27]	0,09 [-0,01; 0,19]	0,073

bd – brak danych; BOR – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; CBR – wskaźnik korzyści klinicznej; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DCR – wskaźnik kontroli choroby; INV – badacz; IRC – niezależny komitet oceniający; NNH – liczba pacjentów, których leczenie przez określony czas spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed to Harm); NNT – liczba pacjentów, których trzeba leczyć przez określony czas, aby osiągnąć jeden korzystny punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat); NO – nieokreślona; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; PD – progresja choroby; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SD – stabilizacja choroby; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie

* obliczenia własne analityków AOTMiT

a) Raportowane przez autorów badania;

b) Brak CR/brak PD wynikał z braku mierzalnej zmiany docelowej wg IRC

Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie TIS+CTH była numerycznie dłuższa o 2,4 mies. wg oceny IRC oraz o 4,4 mies. wg oceny badacza (INV), w porównaniu do grupy leczonej PLC+CTH.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności, mediana czasu trwania odpowiedzi, badanie RATIONALE-309

Data odcięcia danych	TIS + CTH		PLC + CTH		HR [95% CI]	p ^a
	N	Mediana [95% CI], mies.	N	Mediana [95% CI], mies.		
DoR w ocenie IRC						
26.03.2021 r.	131	8,5 [6,5; NE]	132	6,1 [4,7; 6,2]	bd	bd
DoR w ocenie INV						
26.03.2021 r.	131	10,6 [6,9; NE]	132	6,2 [6,0; 6,7]	bd	bd

bd – brak danych; DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); HR – hazard względny (ang. hazard ratio); INV – badacz; IRC – niezależny komitet oceniający; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie

a) Raportowane przez autorów badania

Ocena jakości życia (QoL)

Ocena jakości życia pacjentów w badaniu RATIONALE-309 została przeprowadzona przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 oraz EORTC QLQ-C30.

Wykazano IS różnice na korzyść terapii TIS+CTH w porównaniu z PLC+CTH w zakresie średniej zmiany wyniku dla oceny nasilenia bólu w 8. cyklu leczenia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35. Nie wykazano natomiast IS różnic dla pozostałych ocenianych domen dla obu kwestionariuszy (objawy, zaburzenia związane ze zmysłami, zaburzenia mowy, GHS/QoL, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIS+CTH a PLC+CTH w zakresie zmiany czasu do pogorszenia objawów dla obu kwestionariuszy.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18 Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej (ITT)

Domena	Cykl leczenia	Data odcięcia danych	TIS + CTH N	LSM [95% CI]	PLC + CTH N	LSM [95% CI]	MD [95% CI] ^a	p ^a
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-H&N35								
Objawy	4	26.03.2021 r.	131	-0,90 [-1,91; 0,11]	132	-1,25 [-2,25; -0,25]	0,35 [-0,95; 1,65]	0,60
	8	26.03.2021 r.		-1,70 [-2,85; -0,56]		-1,42 [-2,59; -0,25]	-0,28 [-1,81; 1,24]	0,71
	8	08.12.2023 r.		-1,66 [-2,80; -0,52]		-1,43 [-2,60; -0,26]	-0,23 [-1,86; 1,40] ^b	bd
Ból	4	26.03.2021 r.		-0,79 [-2,25; 0,66]		-0,81 [-2,23; 0,62]	0,01 [-1,87; 1,90]	0,99
	8	26.03.2021 r.		-2,82 [-4,21; -1,43]		-0,45 [-1,88; 0,98]	-2,37 [-4,21; -0,53]^a	0,01
	8	08.12.2023 r.		-2,78 [-4,16; -1,40]		-0,38 [-1,81; 1,05]	-2,40 [-4,39; -0,41]^b	bd
Zaburzenia związane ze zmysłami	4	26.03.2021 r.		-0,60 [-2,85; 1,65]		1,00 [-1,21; 3,20]	-1,60 [-4,51; 1,32]	0,28
	8	26.03.2021 r.		-2,86 [-5,09; -0,63]		-0,01 [-2,31; 2,28]	-2,84 [-5,82; 0,13]	0,06
	8	08.12.2023 r.		-2,86 [-5,07; -0,64]		-0,11 [-2,40; 2,17]	-2,75 [-5,93; 0,43] ^b	bd
Zaburzenia mowy	4	26.03.2021 r.		-0,98 [-2,47; 0,51]		-0,44 [-1,90; 1,02]	-0,54 [-2,49; 1,41]	0,59
	8	26.03.2021 r.		-0,69 [-2,41; 1,02]		0,26 [-1,50; 2,02]	-0,96 [-3,30; 1,38]	0,42
	8	08.12.2023 r.		-0,70 [-2,41; 1,01]		0,22 [-1,54; 1,98]	-0,92 [-3,37; 1,53] ^b	bd
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30								
GHS/QoL	4	26.03.2021 r.	131	-2,46 [-6,13; 1,20]	132	-0,55 [-4,12; 3,02]	-1,92 [-6,70; 2,87]	0,43
	8	26.03.2021 r.		2,55 [-1,16; 6,25]		3,03 [-0,79; 6,85]	-0,48 [-5,49; 4,52]	0,85
	8	08.12.2023 r.		2,72 [-0,98; 6,43]		3,03 [-0,80; 6,86]	-0,31 [-5,64; 5,02] ^b	bd
Funkcjonowanie fizyczne	4	26.03.2021 r.		-2,93 [-4,99; -0,86]		-2,48 [-4,51; -0,45]	-0,44 [-3,10; 2,21]	0,74
	8	26.03.2021 r.		-2,76 [-4,97; -0,56]		-1,33 [-3,58; 0,92]	-1,44 [-4,37; 1,50]	0,34
	8	08.12.2023 r.		-2,82 [-5,01; -0,62]		-1,37 [-3,62; 0,87]	-1,45 [-4,59; 1,69] ^b	bd
Zmęczenie	4	26.03.2021 r.		5,17 [2,16; 8,18]		2,93 [-0,05; 5,90]	2,24 [-1,68; 6,16]	0,26
	8	26.03.2021 r.		1,21 [-1,98; 4,39]		-1,66 [-4,95; 1,63]	2,87 [-1,42; 7,15]	0,19

bd – brak danych; EORTC QLQ-H&N35: wyższe wyniki wskazują na pogorszenie stanu; EORTC QLQ-C30: wyższe wyniki w skalach GHS/QoL oraz funkcjonowania wskazują na lepszą jakość życia, natomiast wyższe wyniki w skalach objawów sugerują pogorszenie jakości życia; LSM, średnia najmniejszych kwadratów; MD – średnia różnica; GHS/QoL – ogólny stan zdrowia/jakość życia; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie

a) Raportowane przez autorów badania

b) Obliczenia własne Wnioskodawcy

Tabela 19 Czas do pogorszenia jakości życia w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RATIONALE-309

Domena	Data odcięcia danych	TIS + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	PLC + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p ^a
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-H&N35							
Objawy	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	1,522 [0,363; 6,387] ^b	0,5633
	08.12.2023 r.	125 ^c	NR	130 ^c	NR	bd	bd
Ból	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,993 [0,446; 2,211] ^b	0,9872
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,94 [0,432; 2,032]	bd
Zaburzenia związane ze zmysłami	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	16,4 [NE; NE]	0,965 [0,578; 1,611] ^b	0,8834
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,99 [0,600; 1,640]	bd

Domena	Data odcięcia danych	TIS + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	PLC + CTH N	Mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p ^a
Zaburzenia mowy	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,854 [0,287; 2,545] ^b	0,7767
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,74 [0,266; 2,083]	bd
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30							
GHS/QoL	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,784 [0,502; 1,222] ^b	0,2785
	08.12.2023 r.	125 ^c	NR	128 ^c	NR	0,78 [0,500; 1,206]	bd
Funkcjonowanie fizyczne	26.03.2021 r.	125	NR [NE; NE]	128	NR [NE; NE]	0,963 [0,595; 1,558] ^b	0,8865
	08.12.2023 r.	bd	bd	bd	bd	0,97 [0,607; 1,536]	bd
Zmęczenie	26.03.2021 r.	bd	13,1 [2,1; NE]	bd	10,8 [10,8; NE]	1,368 [0,931; 2,011] ^b	0,1173

bd – brak danych; EORTC QLQ-H&N35: wyższe wyniki wskazują na pogorszenie stanu; EORTC QLQ-C30: wyższe wyniki w skalach GHS/QoL oraz funkcjonowania wskazują na lepszą jakość życia, natomiast wyższe wyniki w skalach objawów sugerują pogorszenie jakości życia; TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny; NR – nie osiągnięto wyniku; GHS/QoL – ogólny stan zdrowia/jakość życia

a) Raportowane przez autorów badania

b) Ze stratyfikacją ze względu na płeć (mężczyzna vs kobieta) oraz status przerzutów do wątroby (tak vs nie)

c) Obliczenia własne Wnioskodawcy

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dla daty odcięcia danych: 08.12.2023 r. (analiza finalna, okres obs. 27,5 mies.)

Zdarzenia niepożądane i zgony

Zgodnie z wynikami badania RAIONALE-309 zastosowanie TIS+CTH wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE związanych z układem odpornościowym ogółem w porównaniu do zastosowania PLC+CTH.

W zakresie pozostałych ocenianych TEAE i TRAE nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami.

TEAE prowadzące do zgonu odnotowano u 6 uczestników (4,5%) w grupie otrzymującej TIS+CTH (w tym 2 przypadki TEAE związane z leczeniem) oraz u 2 pacjentów (1,5%) w grupie otrzymującej PLC+CTH. W grupie TIS+CTH zgony związane z leczeniem spowodowane były zespołem mielodysplastycznym (związanym zarówno z zastosowaniem chemioterapii, jak i z tislelizumabu). Odnotowano również zgony o nieznanym przyczynie (związane wyłącznie z leczeniem chemioterapią). W grupie otrzymującej PLC+CTH zgony spowodowane były arytmia i hipernatremia. Odnotowano również zgony o nieznanym przyczynie (związane wyłącznie z chemioterapią).

Szczegóły prezentują poniższe tabele.

Tabela 20 Analiza bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane, badanie RATIONALE-309

Punkt końcowy	TIS + CTH n/N ^a (%)	PLC + CTH n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p*
TEAE					
TEAE ogółem	133/133 (100)	129/130 (99)	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,317
TEAE ≥3. stopnia	113/133 (85)	111/130 (85)	1,00 [0,90; 1,10]	-0,004 [-0,09; 0,08]	0,923
Ciężkie TEAE	47/133 (35)	46/130 (35)	1,00 [0,72; 1,38]	-0,0005 [-0,12; 0,12]	0,994
TEAE prowadzące do zgonu	6/133 (5)	2/130 (2)	2,93 [0,60; 14,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,183
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	22/133 (17)	14/130 (11)	1,54 [0,82; 2,87]	0,06 [-0,02; 0,14]	0,178
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	97/133 (73)	93/130 (72)	1,02 [0,88; 1,18]	0,01 [-0,09; 0,12]	0,801
Reakcje związane z infuzją	5/133 (4)	6/130 (5)	0,81 [0,25; 2,60]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,729
Reakcje związane z infuzją ≥3. stopnia	7/133 (5)	9/130 (7)	0,76 [0,29; 1,98]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,575
Reakcje związane z infuzją ≥3. stopnia	0/133 (0)	0/130 (0)	nd	nd	nd
TEAE związane z układem odpornościowym	71/133 (53)	49/130 (38)	1,42 [1,08; 1,86]	NNH = 6 [3; 26]	0,012
TEAE związane z układem odpornościowym ≥3. stopnia	6/133 (5)	1/130 (1)	5,86 [0,72; 48,04]	0,04 [-0,001; 0,08]	0,099

Punkt końcowy	TIS + CTH n/N ^a (%)	PLC + CTH n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p*
Ciężkie TEAE związane z układem odpornościowym	5/133 (4)	1/130 (1)	4,89 [0,58; 41,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,145
TRAЕ					
TRAЕ ogółem	133/133 (100)	129/130 (99)	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,317
TRAЕ ≥3. stopnia	102/133 (77)	109/130 (84)	0,91 [0,81; 1,03]	-0,07 [-0,17; 0,02]	0,146
Ciężkie TRAЕ	31/133 (23)	39/130 (30)	0,78 [0,52; 1,16]	-0,07 [-0,17; 0,04]	0,222
TRAЕ prowadzące do zgonu ^a	2/133 (2)	2/130 (2)	0,98 [0,14; 6,84]	-0,0003 [-0,03; 0,03]	0,982
TRAЕ prowadzące do zaprzestania leczenia	17/133 (13)	12/130 (9)	1,38 [0,69; 2,78]	0,04 [-0,04; 0,11]	0,361
TRAЕ prowadzące do modyfikacji dawki	90/133 (68)	92/130 (71)	0,96 [0,81; 1,12]	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,586

bd – brak danych; NNH – liczba pacjentów, których leczenie przez określony czas spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed to Harm); NNT – liczba pacjentów, których trzeba leczyć przez określony czas, aby osiągnąć jeden korzystny punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; nd – nie dotyczy; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; TRAЕ – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

* obliczenia własne analityków AOTMiT

a) W analizie bezpieczeństwa do grupy TIS+CTH włączono dwóch pacjentów zrandomizowanych do ramienia PLC+CTH, którym błędnie podano TIS zamiast PLC;

c) Związane z TIS 1/133 (1) lub PLC 1/130 (1); związane z jakimkolwiek składnikiem schematu chemioterapii: 2/133 (2) w grupie TIS+CTH oraz 2/130 (2) w grupie PLC+CTH

Zgodnie z analizą szczegółowych TEAE ogółem występujących u ≥ 15% pacjentów w którymkolwiek ramieniu zastosowanie TIS+CTH wiązało się z IS wyższym w porównaniu do PLC+CTH ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy, gorączki, kaszlu i kaszlu produktywnego oraz IS niższym ryzykiem wystąpienia nudności.

W zakresie pozostałych punktów końcowych dot. poszczególnych TEAE ogółem nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 21 TEAE ogółem występujące u ≥15% pacjentów w którymkolwiek ramieniu

Punkt końcowy	TIS + CTH n/N ^a (%)	PLC + CTH n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p*
Szczegółowe TEAE ogółem występujące u ≥ 15% pacjentów w którymkolwiek ramieniu					
Anemia	116/133 (87)	118/130 (91)	0,96 [0,88; 1,05]	-0,04 [-0,11; 0,04]	0,358
Zmniejszenie ilości białych krwinek	82/133 (62)	82/130 (63)	0,98 [0,81; 1,18]	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,812
Zmniejszenie ilości neutrofilii	82/133 (62)	77/130 (59)	1,04 [0,86; 1,27]	0,02 [-0,09; 0,14]	0,688
Nudności	78/133 (59)	94/130 (72)	0,81 [0,68; 0,97]	NNT = 8 [4; 44]	0,021
Zmniejszenie ilości płytek krwi	72/133 (54)	80/130 (62)	0,88 [0,72; 1,08]	-0,07 [-0,19; 0,04]	0,225
Zmniejszenie apetytu	64/133 (48)	65/130 (50)	0,96 [0,75; 1,23]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,760
Wymioty	55/133 (41)	69/130 (53)	0,78 [0,60; 1,01]	-0,12 [-0,24; 0,003]	0,059
Zaparcia	46/133 (35)	60/130 (46)	0,75 [0,56; 1,01]	-0,12 [-0,23; 0,002]	0,058
Neutropenia	47/133 (35)	38/130 (29)	1,21 [0,85; 1,72]	0,06 [-0,05; 0,17]	0,292
Leukopenia	46/133 (35)	45/130 (35)	1,00 [0,72; 1,39]	-0,0003 [-0,12; 0,11]	0,996
Wysypka	34/133 (26)	29/130 (22)	1,15 [0,74; 1,77]	0,03 [-0,07; 0,14]	0,537
Niedoczynność tarczycy	41/133 (31)	20/130 (15)	2,00 [1,24; 3,23]	NNH = 7 [4; 19]	0,004
Zwiększenie ALT	38/133 (29)	27/130 (21)	1,38 [0,89; 2,11]	0,08 [-0,03; 0,18]	0,146
Hiponatremia	41/133 (31)	37/130 (28)	1,08 [0,75; 1,57]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,675
Zwiększenie AST	39/133 (29)	31/130 (24)	1,23 [0,82; 1,84]	0,05 [-0,05; 0,16]	0,317
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	32/133 (24)	23/130 (18)	1,36 [0,84; 2,19]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,208
Złe samopoczucie	29/133 (22)	31/130 (24)	0,91 [0,59; 1,43]	-0,02 [-0,12; 0,08]	0,693
Gorączka	35/133 (26)	13/130 (10)	2,63 [1,46; 4,74]	NNH = 6 [3; 13]	0,001
Hipokaliemia	30/133 (23)	30/130 (23)	0,98 [0,63; 1,52]	-0,01 [-0,11; 0,10]	0,920

Punkt końcowy	TIS + CTH n/N ^a (%)	PLC + CTH n/N ^a (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p*
Świąd	29/133 (22)	18/130 (14)	1,57 [0,92; 2,69]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,097
Hipokalcemia	25/133 (19)	17/130 (13)	1,44 [0,82; 2,53]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,210
Hipomagnezemia	22/133 (17)	16/130 (12)	1,34 [0,74; 2,44]	0,04 [-0,04; 0,13]	0,332
Hipoestezja	20/133 (15)	20/130 (15)	0,98 [0,55; 1,73]	-0,003 [-0,09; 0,08]	0,938
Hipoalbuminemia	22/133 (17)	29/130 (22)	0,74 [0,45; 1,22]	-0,06 [-0,15; 0,04]	0,240
Ból pleców	23/133 (17)	18/130 (13)	1,25 [0,71; 2,20]	0,03 [-0,05; 0,12]	0,443
Zawroty głowy	23/133 (17)	19/130 (15)	1,18 [0,68; 2,07]	0,03 [-0,06; 0,12]	0,554
Hiperurykemia	24/133 (18)	25/130 (19)	0,94 [0,57; 1,56]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,805
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22/133 (17)	12/130 (9)	1,79 [0,93; 3,47]	0,07 [-0,01; 0,15]	0,083
Biegunka	21/133 (16)	14/130 (11)	1,47 [0,78; 2,76]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,235
Kaszel	29/133 (22)	13/130 (10)	2,18 [1,19; 4,00]	NNH = 8 [4; 32]	0,012
Kaszel produktywny	22/133 (17)	10/130 (8)	2,15 [1,06; 4,36]	NNH = 11 [6; 95]	0,034
Zmniejszenie liczby limfocytów	19/133 (14)	24/130 (18)	0,77 [0,45; 1,34]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,362
Hipochloremia	16/133 (12)	22/130 (17)	0,71 [0,39; 1,29]	-0,05 [-0,13; 0,04]	0,262
Ból głowy	15/133 (11)	23/130 (18)	0,64 [0,35; 1,17]	-0,06 [-0,15; 0,02]	0,144
TEAE ≥ 3. stopnia występujące u ≥ 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu					
Anemia	41/133 (31)	43/130 (33)	0,93 [0,65; 1,33]	-0,02 [-0,14; 0,09]	0,696
Zmniejszenie ilości białych krwinek	40/133 (30)	51/130 (39)	0,77 [0,55; 1,07]	-0,09 [-0,21; 0,02]	0,121
Zmniejszenie ilości neutrofilii	39/133 (29)	49/130 (38)	0,78 [0,55; 1,10]	-0,08 [-0,20; 0,03]	0,153
Neutropenia	30/133 (23)	23/130 (18)	1,27 [0,78; 2,07]	0,05 [-0,05; 0,15]	0,328
Leukopenia	29/133 (22)	20/130 (15)	1,42 [0,85; 2,37]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,185
Zmniejszenie ilości płytek krwi	27/133 (20)	33/130 (25)	0,80 [0,51; 1,25]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,328
Zmniejszenie ilości leukocytów	14/133 (11)	18/130 (14)	0,76 [0,39; 1,46]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,412
Hipokaliemia	7/133 (5)	8/130 (6)	0,86 [0,32; 2,29]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,756
Trombocytopenia	6/133 (5)	10/130 (8)	0,59 [0,22; 1,57]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,287

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; bd – brak danych; N – liczba pacjentów; n – liczba zdarzeń; NNH – liczba pacjentów, których leczenie przez określony czas spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed to Harm); NNT – liczba pacjentów, których trzeba leczyć przez określony czas, aby osiągnąć jeden korzystny punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TIS + CTH – tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie; PLC + CTH – placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie;

a) W analizie bezpieczeństwa do grupy TIS+CTH włączono dwóch pacjentów zrandomizowanych do ramienia PLC+CTH, którym błędnie podano TIS zamiast PLC;

* obliczenia własne analizy AOTMiT

Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądów systematycznych

Badanie RWE – He 2024

Badanie He 2024 to retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe, którego celem było opracowanie modelu prognostycznego opartego na dostępnych klinicznych danych wyjściowych w celu przewidywania czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC) leczonych inhibitorami PD-1, w tym tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia. Liczba pacjentów leczonych skojarzeniem TIS+CTH wynosiła 77. Okres obserwacji wyniósł 23,0 mies. (21,5-NA).

Po czasie obserwacji równym 23 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów przyjmujących TIS+CTH wyniosła 15,4 mies., natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji po 12, 18 i 24 mies. wyniósł odpowiednio 52%, 18% i 9%, z kolei odsetek ORR wyniósł 77%.

Przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej Wnioskodawca włączył 5 przeglądów systematycznych: Han 2023, Sun 2024, Cai 2025, Qiu 2025 i Manoharan 2026.

W analizowanych opracowaniach wtórnych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo immunochemioterapii z inhibitorami PD-1 w I linii leczenia nawrotowego/przerzutowego raka nosogardła (R/M NPC). Wszystkie przeglądy wskazywały, że dodanie inhibitora PD-1 do standardowej chemioterapii wiąże się z poprawą wyników leczenia, szczególnie w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), a w części analiz również przeżycia całkowitego (OS) i odsetka odpowiedzi objektywnych (ORR).

Badanie RATIONALE-309 zostało uwzględnione we wszystkich przeglądach systematycznych. Odniesiono się do wyników badania RATIONALE-309, wskazując, że terapia TIS+CTH wykazywała korzystny trend w zakresie OS przy medianie obserwacji wynoszącej 15 miesięcy, choć autorzy zaznaczyli, że dłuższy okres obserwacji jest potrzebny do pełniejszej oceny wpływu leczenia na przeżycie całkowite. Ogół dostępnych dowodów sugeruje, że schemat oparty na tislelizumabie należy do najbardziej efektywnych opcji immunochemioterapii w I linii leczenia R/M NPC.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

Porównanie pośrednie tislelizumabu i toripalimabu w populacji pacjentów z NPC

Przedstawiono wyniki metaanaliz sieciowych, uwzględniających porównanie tislelizumabu i toripalimabu poprzez wspólny komparator placebo + gemcytabina/cisplatyna na podstawie wyników z przeglądów systematycznych z metaanalizą: Cai 2025, Qui 2025 i Sun 2024.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa toripalimabu i tislelizumabu opierały się na badaniach: RATIONALE-309 dla tislelizumabu oraz JUPITER-02 dla toripalimabu.

Tabela 22 Charakterystyka uwzględnionych przeglądów systematycznych z metaanalizą

Publikacja	Rodzaj analizy	Badania dotyczące ocenianych leków	Zakres punktów końcowych	Porównanie
Cai 2025	Przegląd systematyczny i bayesowska metaanaliza sieciowa	7 RCT, w tym JUPITER-02 i RATIONALE-309 1495 pacjentów i 8 schematów**	PFS, OS, ORR i AE ≥ 3	Pośrednie z metaanalizą
Qui 2025	Przegląd systematyczny i bayesowska metaanaliza sieciowa	JUPITER-02, RATIONALE-309 oraz CAPTAIN-1st* Łącznie 815 pacjentów	PFS, OS, ORR i AE ≥ 3	Pośrednie z metaanalizą
Sun 2024	Przegląd systematyczny i bayesowska metaanaliza sieciowa	JUPITER-02, RATIONALE-309 oraz CAPTAIN-1st* Łącznie 815 pacjentów	OS, PFS, roczny PFS, ORR, AE ≥ 3 , TRAE ≥ 3 , SAE, TRSAE, przerwanie leczenia i zgony	Pośrednie z metaanalizą

* badanie dla skojarzenia camrelizumab + CHT, który nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji, z tego względu odstąpiono od przedstawienia wyników dla tego skojarzenia

** pozostałe oceniane schematy: GP: Gemcytabina + cisplatyna; PF: Fluorouracyl + cisplatyna; CP: pochodna platyny + taksan. Autorzy traktowali tę kategorię jako schemat chemioterapii oparty na platynie i taksanie; CamGP: Kamrelizumab + gemcytabina + cisplatyna; BevCP[®] bewacyzumab + chemioterapia oparta na pochodnej platyny i taksanie; RadPF: radioterapia + fluorouracyl + cisplatyna

Charakterystyka badania RATIONALE-309 znajduje się w rozdz. 4.1.1.1. Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania JUPITER-02 dla toripalimabu oraz ocenę heterogeniczności populacji obu badań.

JUPITER-02 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy przeprowadzonym w Chinach kontynentalnych, na Tajwanie i w Singapurze. Zrandomizowano 289 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC, wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby nawrotowej lub przerzutowej.

Schemat leczenia obejmował:

- toripalimab 240 mg lub placebo co 3 tygodnie;
- gemcytabinę 1000 mg/m² w dniach 1. i 8.;
- cisplatynę 80 mg/m² w dniu 1.;
- maksymalnie 6 cykli chemioterapii;
- następnie toripalimab lub placebo w ramach leczenia podtrzymującego przez maksymalnie 2 lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany przez zaślepioną niezależną komisję centralną według RECIST 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OS, ORR, PFS w ocenie badacza, DOR i ocenę bezpieczeństwa.

Oba badania (RATIONALE-309 i JUPITER-02) były randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi RCT III fazy i dotyczyły leczenia pierwszej linii nawrotowego lub przerzutowego NPC. W obu badaniach stosowano identyczne dawki gemcytabiny i cisplatyny, a porównanie przeprowadzono poprzez wspólny komparator (placebo + CHT). Pierwszorzędownym punktem końcowym obu badań był PFS oceniany niezależnie według RECIST 1.1, oba badania obejmowały pacjentów z ECOG PS 0–1, które przeprowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej.

Główne różnice obejmowały długość leczenia. W badaniu JUPITER-02 leczenie toripalimabem mogło trwać maksymalnie 2 lata, natomiast w RATIONALE-309 tislelizumab stosowano do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. W RATIONALE-309 pacjenci z grupy placebo mogli po progresji przejść na leczenie tislelizumabem. W badaniu JUPITER-02 w ramach protokołu badania nie przewidziano cross-over. W analizie trzyletniej 69 ze 132 pacjentów, czyli 52,3%, skorzystało z opcji cross-over, a łącznie 74 ze 132 pacjentów otrzymało tislelizumab w dalszym leczeniu.

Szczegółową charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badań RATIONALE-309 i JUPITER-02 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Porównanie populacji pacjentów badań włączonych do porównania pośredniego: RATIONALE-309 i JUPITER-02

Cecha / parametr	RATIONALE-309, tislelizumab + CHT	JUPITER-02 toripalimab + CHT
Czas leczenia	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody	maksymalnie 2 lata
Liczba pacjentów	263	289
Mediana wieku	50 lat	46 lat
Mężczyźni	78,3%	ok. 83%
Rasa azjatycka	100%	100%
ECOG PS 0	ok. 37%	57%
ECOG PS 1	ok. 63%	43%
Choroba pierwotnie przerzutowa	32,7%	ok. 40%
Nawrót po wcześniejszym leczeniu miejscowym	62,7%	ok. 60%
Aktualna choroba wyłącznie miejscowo nawrotowa	ok. 4–5% całej populacji	około 22–23% pacjentów z nawrotem
Aktualna choroba przerzutowa	ok. 95–96% całej populacji	Wśród pacjentów z nawrotem ok. 77–78% miało przerzuty; dodatkowo ok. 40% całej populacji miało chorobę de novo przerzutową
ECOG jako czynnik stratyfikacji	Nie	Tak
Przerzuty do wątroby jako czynnik stratyfikacji	Tak	Nie
Crossover na oceniany lek	52,3% pacjentów z grupy kontrolnej przeszło cross-over na tislelizumab	Brak analogicznego protokołowego crossoveru po progresji

Cai 2025

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej w porównaniu TIS + CHT vs TOR + CHT nie wykazano IS różnic między schematami w zakresie PFS, OS, ORR i AE ≥ 3 . stopnia. Skojarzenie TIS+CHT uzyskało jednak korzystniejszą pozycję w rankingu SUCRA w zakresie ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Autorzy podkreślają jednak, że wyniki rankingów należy interpretować łącznie z estymatami efektu i ich przedziałami ufności, a wyższa pozycja w rankingu SUCRA nie jest równoznaczna z wykazaną statystycznie lub klinicznie istotną przewagą danego schematu nad pozostałymi terapiami.

Tabela 24 Wyniki metaanalizy sieciowej

Punkt końcowy	Interwencja	HR / OR [95% CI] – interwencja vs PLC + CHT	Metaanaliza wyników HR / OR [95% CI]
PFS	TIS + CHT	0,52 [0,38–0,72]	1,00 [0,62; 1,6]

Punkt końcowy	Interwencja	HR / OR [95% CI] – interwencja vs PLC + CHT	Metaanaliza wyników HR / OR [95% CI]
	TOR + CHT	0,52 [0,37–0,73]	
OS	TIS + CHT	0,60 [0,35–1,02]	0,95 [0,51; 1,79]
	TOR + CHT	0,63 [0,45–0,88]	
ORR	TIS + CHT	1,47 [1,07–2,03]	1,05 [0,69; 1,63]
	TOR + CHT	1,4 [1,04–1,86]	
AE ≥3. stopnia	TIS + CHT	bd	0,86 [0,56; 1,31]
	TOR + CHT	bd	

AEs – zdarzenia niepożądane; bd – brak danych; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; OS – przeżycie całkowite; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PFS – przeżycie wolne od progresji; PLC+ CHT – placebo + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TIS+CHT – tislelizumab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TOR+CHT – toripalimab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną

Qui 2025

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej dla porównania TIS + CHT vs TOR + CHT nie wykazano IS różnic między schematami w zakresie oceny PFS, OS, ORR i TEAE ≥3. stopnia. Skojarzenie TIS+CHT uzyskało jednak najkorzystniejszą pozycję w rankingu SUCRA w zakresie ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 25 Wyniki metaanalizy sieciowej, Qui 2025

Punkt końcowy	Interwencja	HR / OR [95% CI] – interwencja vs PLC + CHT	Metaanaliza wyników HR / OR [95% CI]
PFS	TIS + CHT	0,52 [0,38–0,72]	0,97 [0,66; 1,43]
	TOR + CHT	0,52 [0,37–0,73]	
OS	TIS + CHT	0,60 [0,35–1,02]	0,99 [0,48; 2,04]
	TOR + CHT	0,63 [0,45–0,88]	
ORR	TIS + CHT	1,47 [1,07–2,03]	0,88 [0,42; 1,83]
	TOR + CHT	1,4 [1,04–1,86]	
TEAE ≥3. stopnia	TIS + CHT	0,74 [0,52; 1,06]	0,99 [0,38; 2,63]
	TOR + CHT	0,89 [0,60; 1,32]	

HR – hazard względny (ang. hazard ratio); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; OS – przeżycie całkowite; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PFS – przeżycie wolne od progresji; PLC+ CHT – placebo + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TIS+CHT – tislelizumab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TOR+CHT – toripalimab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Sun 2024

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

W porównaniu z placebo + CHT, schematy TIS + CHT oraz TOR+CHT wiązały się istotnie statystycznie z lepszym OS. Tislelizumab + CHT oraz toripalimab + CHT były związane z istotnie lepszym wskaźnikiem PFS w porównaniu do placebo + CHT. Zgodnie z wynikami metaanalizy skojarzenie TIS+CHT uzyskało najkorzystniejszą pozycję w rankingu SUCRA w zakresie PFS oraz OS.

Zgodnie z wynikami metaanalizy schematy TIS + CHT oraz TOR+CHT wiązały się istotnie mniejszym prawdopodobieństwem progresji choroby w ciągu 1 roku w porównaniu z PLC+CHT. Zgodnie z rankingiem SUCRA TIS+CHT okazał się najlepszym schematem leczenia pod względem wskaźnika PFS po 1 roku.

Tabela 26 Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Interwencja	HR [95% CI] – interwencja vs PLC + CHT
PFS	TIS + CHT	0,50 [0,37–0,67]
	TOR + CHT	0,52 [0,37–0,73]
OS	TIS + CHT	0,60 [0,35–1,01]
	TOR + CHT	0,59 [0,37–0,95]

OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PLC+ CHT – placebo + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TIS+CHT – tislelizumab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TOR+CHT – toripalimab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną

Odpowiedź na leczenie: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)

U pacjentów otrzymujących TIS+CHT odnotowano największą poprawę wskaźnika całkowitej odpowiedzi (ORR) w porównaniu do PLC+CHT. Skojarzenie TIS+CHT uzyskało najkorzystniejszą pozycję w rankingu SUCRA w zakresie oceny ORR.

Tabela 27 Odpowiedź na leczenie: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)

Punkt końcowy	Interwencja	RR [95% CI] – interwencja vs PLC + CHT
ORR	TIS + CHT	1,26 [1,04–1,53]
	TOR + CHT	1,17 [1,02–1,36]

ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; RR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; PLC+ CHT – placebo + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TIS+CHT – tislelizumab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; TOR+CHT – toripalimab + gemcytabina w połączeniu z cisplatyną

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie wyników dotyczących AEs stopnia ≥ 3 ; TRAE stopnia ≥ 3 ; SAE; TRSAE; AEs prowadzących do przerwania leczenia i AEs prowadzących do zgonu.

W badaniu JUPITER-02 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu ≥ 3 wystąpiły u 89,7% pacjentów otrzymujących toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną. W badaniu RATIONALE-309 analogiczne zdarzenia odnotowano u 80,9% pacjentów otrzymujących tislelizumab z gemcytabiną i cisplatyną.

W porównaniu z PLC+CHT TIS+CHT oraz TOR+CHT nie wiązały się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o nasileniu ≥ 3 , poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRSAE) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Na podstawie analizy bayesowskiej oraz analizy rankingu terapii według SUCRA, skojarzenie tislelizumabu + CHT jest terapią bezpieczniejszą niż toripalimab + CHT w zakresie: zdarzeń niepożądanych (AEs) stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) stopnia ≥ 3 , poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRSAE) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu terapią bezpieczniejszą zgodnie z wnioskami autorów wydaje się być skojarzenie TOR+CHT w porównaniu z TIS+CHT. Ponieważ w badaniu JUPITER-02 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) prowadzących do zgonu, w ramach metaanalizy Sun 2024 nie przeprowadzono analizy porównującej ten punkt końcowy.

Ograniczenia przedstawionych porównań pośrednich w ocenie autorów przeglądów:

- Brak badań head-to-head porównujących bezpośrednio zastosowanie TIS+CHT i TOR+CHT. Dostępne porównania mają charakter pośredni i zostały przeprowadzone względem wspólnego komparatora (PLC+CHT). Dodatkowo dla każdego z ocenianych schematów dostępne było zasadniczo jedno badanie RCT. Wiąże się to z małą precyzją estymat, dużym wpływem pojedynczego badania na wynik metaanalizy oraz ograniczoną możliwością wiarygodnej oceny heterogeniczności, w tym z wykorzystaniem metod takich jak metaregresja.
- Porównywane dane pochodziły z różnych okresów obserwacji. Autorzy poszczególnych publikacji wykorzystywali dane z porównywalnych okresów follow-up dostępnych w momencie opracowywania analiz, co ogranicza możliwość pełnego wykorzystania najbardziej aktualnych danych z poszczególnych badań.
- Populacje z badań RCT różniły się m.in. pod względem aktualnego stadium/charakterystyki choroby, ECOG PS, histologii, ekspresji PD-L1 oraz statusu EBV DNA. Pomimo występującej heterogeniczności populacji, w porównaniach pośrednich nie wykorzystano danych indywidualnych pacjentów ani metod umożliwiających korektę różnic w charakterystyce populacji, takich jak MAIC (ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison) lub STC (ang. Simulated Treatment Comparison).
- Rankingi SUCRA odzwierciedlają prawdopodobne miejsce danego schematu w rankingu skuteczności lub bezpieczeństwa, ale nie uwzględniają znaczenia klinicznego różnic pomiędzy terapiami.
- Nie przedstawiono porównania dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach RATIONALE-309 i JUPITER-02. Dotyczy to m.in. median PFS i OS wyrażonych w miesiącach, DOR,

DCR, odsetków CR i PR, jakości życia oraz czasu do pogorszenia objawów. Wynika to z różnic w sposobie raportowania wyników oraz dostępności danych w poszczególnych publikacjach.

- Wyniki metaanaliz dotyczące bezpieczeństwa należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne różnice pomiędzy badaniami w zakresie intensywności leczenia, względnej intensywności dawki (RDI), czasu ekspozycji na lek, definicji poszczególnych punktów końcowych (TEAE/TRAE), czasu obserwacji oraz sposobu raportowania zdarzeń niepożądanych. Czynniki te mogą wpływać na obserwowaną częstość zdarzeń i utrudniać wiarygodne porównanie profilu bezpieczeństwa.
- Nie było możliwe przeprowadzenie pełnego porównania także w zakresie: poszczególnych toksyczności hematologicznych, immunologicznych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu toksyczności, zdarzeń prowadzących do zgonu czy redukcji lub opóźnienia dawek.

Komentarz analityków AOTMiT:

Wyniki 3 metaanaliz sieciowych są ze sobą spójne w zakresie braku wykazanej IS różnicy pomiędzy TIS+CHT i TOR+CHT w ocenie PFS, OS, ORR i bezpieczeństwa. Z kolei skojarzenie TIS+CHT uzyskiwało najkorzystniejszą pozycję rankingową SUCRA w zakresie ogólnej skuteczności (PFS, OS, ORR) i bezpieczeństwa. Autorzy analizy Cai 2025 podkreślają jednak, że wyniki rankingów należy interpretować łącznie z estymatami efektu i ich przedziałami ufności, a wyższa pozycja w rankingu SUCRA nie jest równoznaczna z wykazaną statystycznie lub klinicznie istotną przewagą danego schematu nad pozostałymi terapiami.

Z uwagi na przedstawione przez autorów ograniczenia powyższych porównań, przedstawione wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością.

Poster konferencyjny Dai Wee Lee 2026⁹

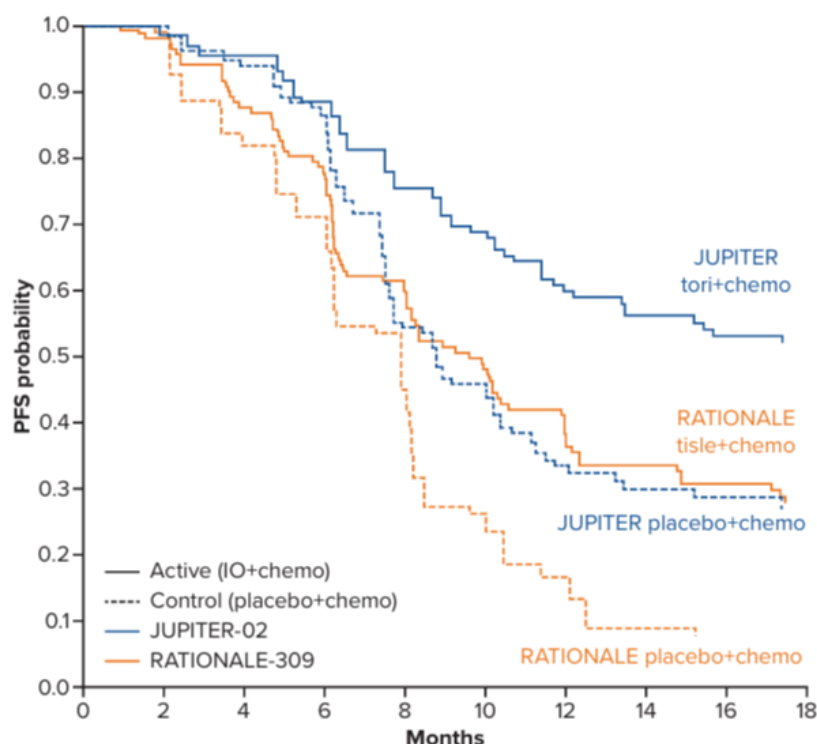
Ocena wpływu środowiska badania na otrzymane różnice w bezwzględnych wynikach PFS dla badań RATIONALE-309 (TIS+CHT) i JUPITER-02 (TOR+CHT)

W badaniach JUPITER-02 i RATIONALE-309 oceniano skuteczność inhibitorów PD-1 (tislelizumabu i toripalimabu) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i platynie w leczeniu pierwszej linii nawrotowego lub przerzutowego raka nosogardzieli. Pomimo podobnego schematu leczenia i porównywalnego względnego efektu leczenia HR (ang. *hazard ratio*) dla PFS, zaobserwowano znaczną różnicę w bezwzględnych wynikach PFS pomiędzy oboma schematami. W badaniu RATIONALE-309 mediana PFS w ramieniu tislelizumabu + CHT wynosiła 9,6 mies., przy HR=0,53, natomiast w JUPITER-02 mediana PFS w ramieniu toripalimabu + CHT wynosiła 21,4 mies., przy HR=0,52. Dodatkowo odnotowano różnicę wyników dla placebo + CHT. Mediana PFS w ramieniu PLC + CHT wynosiła 7,4 mies. w badaniu RATIONALE-309 vs. 8,2 mies. w badaniu JUPITER-02. Autorzy posteru konferencyjnego analizując zakresy HR dla PFS stwierdzili, że pacjenci z badania RATIONALE-309 znajdowali się w tzw. środowisku większego ryzyka progresji (ang. *progression risk environment*) niż pacjenci z badania JUPITER-02, co było powodem powyższych różnic w medianach PFS, pomimo zbliżonych wartości HR dla PFS.

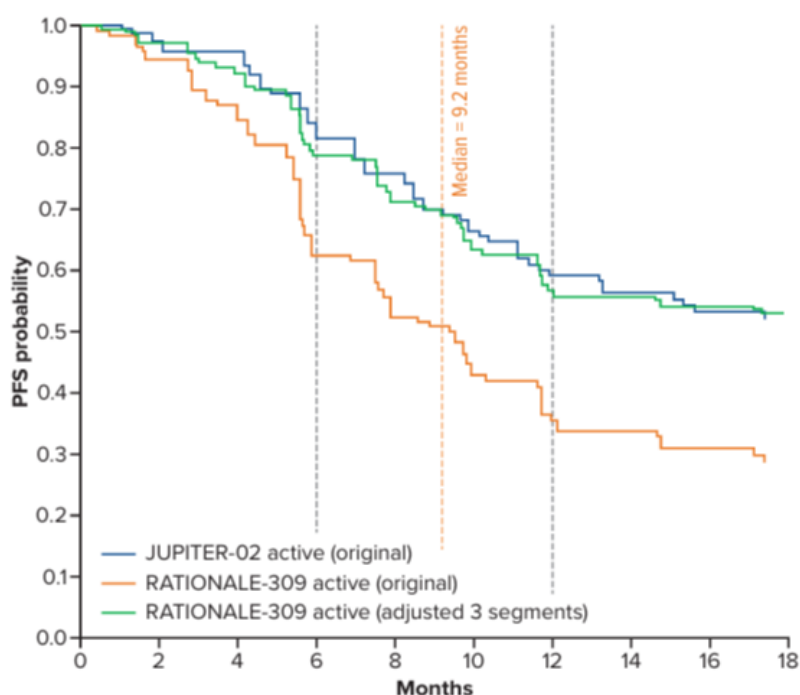
W celu oceny, w jakim stopniu różnica w bezwzględnych wynikach PFS mogła wynikać z odmiennego ryzyka progresji, autorzy przeprowadzili eksploracyjną analizę typu *control-arm hazard-anchored recalibration*¹⁰. Na podstawie opublikowanych w badaniach krzywych Kaplana-Meiera dla PFS oraz danych dotyczących liczby pacjentów pozostających w obserwacji zrekonstruowano pseudo-indywidualne dane pacjentów dla obu badań w ujednoliconym okresie 18 miesięcy. Następnie okres obserwacji podzielono na trzy przedziały: 0–6, 6–12 i 12–18 miesięcy. Dla każdego przedziału oszacowano różnicę w ryzyku progresji pomiędzy ramionami kontrolnymi obu badań, a uzyskane wartości wykorzystano do przeliczenia krzywej PFS aktywnego ramienia RATIONALE-309 tak, aby odzwierciedlała ona ryzyko progresji obserwowane w ramieniu kontrolnym JUPITER-02.

⁹ <https://www.ispor.org/conferences-education/conferences/upcoming-conferences/ispor-asia-pacific-summit-2026/program/program/presentation/ap-summit-2026/poster-session-1-6/when-trial-context-shapes-value-same-effect-different-outcomes>

¹⁰ Analiza typu *control-arm hazard-anchored recalibration* (rekalibracja „zakotwiczona” na hazardzie ramienia kontrolnego) to metoda statystyczna stosowana m.in. przy syntezie dowodów naukowych pochodzących z różnych badań klinicznych.



Rysunek 4 Zrekonstruowane krzywe PFS w ustandaryzowanym horyzoncie 18 miesięcy, źródło: poster konferencyjny Dai Wee Lee 2026, dane pochodzą z opublikowanej ostatecznej analizy obu badań (data odcięcia danych w badaniu RATIONALE-309: 8 grudnia 2023 r.; data odcięcia danych w badaniu JUPITER-02: 8 czerwca 2021 r.).



Rysunek 5 Krzywe Kaplana-Meiera – wartość PFS ramienia aktywnego przed i po rekaliibracji opartej na ryzyku w ramieniu kontrolnym, źródło: poster konferencyjny Dai Wee Lee 2026

W ujednoliconym 18-miesięcznym okresie analizy, zrekonstruowana mediana PFS wynosiła 9,19 miesiąca dla oryginalnej krzywej RATIONALE-309 i 15,59 miesiąca dla JUPITER-02. Po uwzględnieniu różnic w bazowym ryzyku progresji zrekonstruowana mediana PFS dla RATIONALE-309 wzrosła do 17,35 miesiąca.

Krzywe poddano również analizie *restricted mean survival time (RMST)*. Przed rekaliibracją 18-miesięczny RMST wynosił 12,83 miesiąca w aktywnym ramieniu JUPITER-02 oraz 10,26 miesiąca w aktywnym ramieniu

RATIONALE-309, co odpowiadało różnicy 2,57 mies. Po rekaliibracji RMST dla badania RATIONALE-309 wzrósł do 12,66 mies., a różnica względem JUPITER-02 zmniejszyła się do 0,17 mies., co odpowiadało około 93% redukcji pierwotnej różnicy. Największa redukcja różnicy RMST wystąpiła w okresach 6–12 oraz 12–18 miesięcy, gdzie odpowiednio zmniejszyła się z 1,02 do 0,07 miesiąca oraz z 1,22 do 0,05 miesiąca.

Wnioski autorów:

- znaczna różnica w bezwzględnych wynikach PFS obserwowana pomiędzy badaniami JUPITER-02 i RATIONALE-309 może odzwierciedlać odmienne środowisko ryzyka progresji (ang. *progression risk environment*) w obu badaniach, a niekoniecznie różnice w skuteczności obu leków;
- przy znacznej różnicy median PFS wyrażonych w miesiącach, zakresy HR były zbliżone: badanie JUPITER-02 (TORI+CHT vs PLC+CHT): mediana PFS 21,4 vs 8,2 mies., HR: 0,52; badanie RATIONALE-309 (TIS+CHT vs PLC+CHT): mediana PFS 9,6 vs 7,4 mies, HR: 0,53);
- po uwzględnieniu różnic w ryzyku progresji obserwowanym w ramionach kontrolnych, krzywe PFS aktywnych ramion (tj.: interwencji) uległy zbliżeniu, a różnica w 18-miesięcznym RMST (ang. *restricted mean survival time*) zmniejszyła się o około 93%.
- analiza miała charakter eksploracyjny i służyła ocenie wpływu środowiska badania na otrzymane bezwzględne wyniki PFS, a nie porównaniu skuteczności tislelizumabu i toripalimabu w analizowanej populacji pacjentów z NPC, tym samym nie stanowi formalnego porównania head-to-head TIS+CHT i TOR+CHT.

Ograniczenia wskazane przez analityków AOTMiT:

- poster finansowany przez BeOne Medicines (producent leku Tevimbra);
- należy podkreślić ograniczenia związane z metodą analizy typu *control-arm hazard-anchored recalibration*: m.in.: wrażliwość na czynniki populacyjne (rekalibracja oparta wyłącznie na ramieniu kontrolnym nie skoryguje ukrytych interakcji między cechami pacjentów a skutecznością terapii), ryzyko nadmiernego dopasowania (rekalibracja matematycznie może doprowadzić do idealnego dopasowania modelu do punktu zakotwiczenia w określonym oknie czasowym), brak uwzględnienia różnic w toksyczności i profilu bezpieczeństwa.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania tislelizumabu (TIS) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) składającą się z gemcytabiny (GEM) i cisplatyny (CIS) względem chemioterapii standardowej (CTH) złożonej z GEM i CIS.

Porównywane interwencje

Jako komparator dla ocenianej interwencji, tj. TIS w skojarzeniu z CTH, przyjęto CTH (schemat: gemcytabina + cisplatyna).

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wskazano, że przedstawione wyniki stanowią jednocześnie wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, ponieważ koszty ponoszone przez pacjentów są równe 0 PLN.

Horyzont czasowy

Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnim, 30-letnim horyzoncie czasowym.

Model

W analizie zastosowano model analityczno-decyzyjny typu *Partitioned Survival Model* (PSM), czyli model przeżycia podzielonego, opracowany w programie Microsoft Excel. Model został zaadaptowany z modelu wykorzystanego wcześniej przez kanadyjską agencję CDA-AMC a następnie dostosowany do warunków polskich poprzez m. in. implementację polskich danych kosztowych oraz parametrów epidemiologicznych.

Model obejmuje trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- Brak progresji choroby (PF, *progression-free*);
- Progresja choroby (PD, *progressed disease*);
- Zgon.

W przeciwieństwie do klasycznego modelu Markowa nie modelowano bezpośrednio przejść pomiędzy stanami. Udział pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia został wyznaczony na podstawie krzywych przeżycia:

- PFS (*Progression-Free Survival*),
- OS (*Overall Survival*).

W każdym punkcie czasowym:

- odsetek pacjentów w stanie PF odpowiada wartości krzywej PFS,
- odsetek pacjentów żyjących (OS) pomniejszony o PFS stanowi populację w stanie PD,
- różnica między 100% a OS odpowiada odsetkowi pacjentów zmarłych.

Długość pojedynczego cyklu modelu wynosiła 1 tydzień. Nie zastosowano korekty połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji i skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych klinicznych jest randomizowane badanie III fazy RATIONALE-309, które bezpośrednio porównuje tislelizumab (TIS) w skojarzeniu z CTH (tj. gemcytabiną i cisplatyną (TIS+CTH)) z samą CTH (tj. gemcytabina + cisplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC).

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek: 49,25 roku,
- odsetek mężczyzn: 78,3%,
- średnia powierzchnia ciała (BSA): m^2 .

W modelu wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera PFS z badania RATIONALE-309 oraz ich ekstrapolację przy użyciu funkcji parametrycznych. Ostatecznie w analizie podstawowej HR dla PFS = 0,53 (95% CI: 0,39-0,71).

Z uwagi na fakt, że w badaniu RATIONALE-309 umożliwiono pacjentom z grupy kontrolnej przejście po progresji na leczenie tislelizumabem (*cross-over*), surowe wyniki OS mogły nie odzwierciedlać rzeczywistej różnicy pomiędzy terapiami. Z tego powodu wykonano korektę danych OS przy użyciu modelu RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time*). Skorygowane wyniki OS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Skorygowane wyniki w zakresie OS - korekta crossover, model RPSFT.

Parametr	TIS+CTH	CTH
Mediana OS (95%CI)	45,3 mies.	23,0 mies.
HR (95%CI)	0,564 (95% CI: 0,268-1,186)	-

Skróty: HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*), CTH – chemioterapia, - OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), TIS - tislelizumab

W modelu uwzględniono również śmiertelność naturalną w oparciu o tablice trwania życia dla populacji Polski z 2024 r., z rozróżnieniem na wiek i płeć. Zastosowano ją jako tło demograficzne odzwierciedlające ryzyko zgonu niezwiązane z rakiem nosogardła i przyjęto, że całkowite ryzyko zgonu pacjentów nie może być niższe niż ryzyko obserwowane w populacji ogólnej.

Czas leczenia

Czas ekspozycji na leczenie przyjęto na podstawie badania RATIONALE-309. W analizie uwzględniono medianę czasu trwania terapii wynoszącą:

- tygodnia dla TIS+CTH,
- 18 tygodni dla samej chemioterapii.

Uwzględniono ponadto, że CTH w skojarzeniu z TIS stosowana jest przez maksymalnie sześć cykli. Dane te były wykorzystywane do naliczania kosztów leków, kosztów podania oraz działań niepożądanych.

Działania niepożądane

W modelu uwzględniono działania niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania. Były to m.in.: anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, hipokaliemia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów. Dane te wykorzystano zarówno do naliczania kosztów leczenia działań niepożądanych, jak i spadków jakości życia (*utility decrements*).

Dawkowanie i zużycie leków

Schemat dawkowania oparto o badanie RATIONALE-309 dla gemcytabiny i cisplatyny oraz o ChPL Tevimbra dla tislelizumabu, tj:

- tislelizumab: 200 mg co 3 tygodnie,
- gemcytabina: 1000 mg/m² w dniach 1 i 8 dniu w 3-tygodniowych cyklach,
- cisplatyna: 80 mg/m² w dniu 1 dniu w 3-tygodniowych cyklach.

W analizie uwzględniono również rzeczywistą intensywność dawkowania (RDI), tj.:

- TIS: [REDACTED]
- GEM+CIS w grupie TIS: [REDACTED],
- GEM+CIS w grupie kontrolnej: [REDACTED].

Kolejne linie leczenia

Na podstawie badania RATIONALE-309 określono odsetek pacjentów wymagających kolejnej linii leczenia, tj.:

- TIS+CTH: [REDACTED],
- CTH: [REDACTED] (bez pacjentów przechodzących na TIS w ramach *cross-over*).

Dane te mają wpływ na koszty leczenia po progresji.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności pochodzące z analizy ekonomicznej pembrolizumabu¹¹ w raku głowy i szyi, oparte na wynikach badania KEYNOTE-48, w którym jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Przyjęto użyteczność równą 0,769 dla stanu bez progresji (PF) oraz 0,673 dla stanu po progresji (PD).

Model ekonomiczny uwzględnia również czasowe obniżenie jakości życia związane z występowaniem ciężkich działań niepożądanych (AE ≥ 3 stopnia). Dla większości zdarzeń, takich jak anemia¹², neutropenia¹³, leukopenia¹⁴ czy hipokaliemia¹⁵, przyjęto spadek użyteczności o 0,09, natomiast dla trombocytopenii o 0,11¹⁶. Obniżenia te są naliczane wyłącznie w okresie leczenia pierwszej linii i przez czas odpowiadający długości trwania danego zdarzenia niepożądanego.

Uwzględnione koszty

W analizie CUA uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- Koszty leków (w tym TIS, CTH (I linii: cisplatyny i gemcytabiny oraz kolejnej linii, tj. docetakselu, paklitakselu oraz kapecytabiny)),
- Koszty podania leków,
- Koszty kwalifikacji i monitorowania,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty opieki terminalnej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29 Zestawienie kosztów i źródeł

Kategoria kosztu	Opis kosztu	Wartość	Jednostka	Źródło
Koszty leków				
TIS	Cena interwencji	CZN – [REDACTED] Bez RSS: CHB – [REDACTED] Z RSS: CHB – [REDACTED]	za opakowanie	Dane od Wnioskodawcy
Cisplatyna	Koszt substancji stosowanej w I linii w schemacie GEM+CIS	0,63 PLN	za 1 mg	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres

¹¹ Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza ekonomiczna, Warszawa, grudzień 2020. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/AW/62_AW_OT.4231.19.2021_Keytruda_AE.pdf (data dostępu: 11.09.2026 r.)

¹² Beusterien 2010, <https://link.springer.com/article/10.1186/1477-7525-8-50> (data dostępu: 23.09.2026 r.)

¹³ Nafees 2008, <https://link.springer.com/article/10.1186/1477-7525-6-84> (data dostępu: 23.09.2026 r.)

¹⁴ Założenie wnioskodawcy jak dla neutropenii.

¹⁵ Założenie wnioskodawcy jak dla neutropenii.

¹⁶ Tolley 2013, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-012-0419-2> (data dostępu: 23.09.2026 r.)

				od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. NFZ ¹⁷ , Świadczenie 5.08.10.0000009
Gemcytabina		0,07 PLN		Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. NFZ, Świadczenie 5.08.10.0000030
Docetaxel		1,19 PLN		Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. NFZ, Świadczenie 5.08.10.0000017
Paklitaxel	Lek stosowany w kolejnej linii chemioterapii	0,39 PLN		Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. NFZ, Świadczenie 5.08.10.0000050
kapecytabina		0,003 PLN		Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2025 r. NFZ, Świadczenie 5.08.10.0000006
Koszty podania leków				
Podanie TIS	Hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu lekowego, kod 5.08.07.0000003	910,17 PLN	za jedno podanie / hospitalizację	Zarządzenie nr 87/2025/DGL Prezesa NFZ oraz Informator o zawartych umowach NFZ
Podanie GEM+CIS	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków, kod 5.08.05.0000175	729,30 PLN	za dzień podania CTH	Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa NFZ
Koszty kwalifikacji i monitorowania				
Kwalifikacja do PL	Świadczenie specjalistyczne W12 oraz badanie obrazowe TK lub MR Łączny koszt kwalifikacji	950,82 PLN	jednorazowo	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ Prezesa NFZ
Monitorowanie leczenia w PL	Badania laboratoryjne, świadczenie specjalistyczne W12 i badania TK Łączny koszt monitorowania	2 927,06 PLN	rocznie	
Kwalifikacja i monitorowanie w programie lekowym	Łączna wartość przyjęta w analizie podstawowej	3 877,88 PLN	kwalifikacja oraz pierwszy rok monitorowania	Oszacowanie na podstawie proponowanego PL i Zarządzenia nr 103/2025/DSOZ
Monitorowanie w trakcie chemioterapii	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, Świadczenie 5.08.05.0000008	505,65 PLN	wizyta raz na 2 miesiące	Zarządzenie nr 71/2025/DGL, świadczenie kod 5.08.05.0000008
	Monitorowanie podczas chemioterapii, Sześć	3 033,89 PLN	rocznie	

¹⁷ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8900.html> (data dostępu: 11.09.2026 r.)

	okresowych ocen skuteczności chemioterapii w roku			
Monitorowanie bez leczenia	Wizyta specjalistyczna W12, Monitorowanie pacjenta bez progresji, który nie otrzymuje aktywnego leczenia, kod 5.30.00.0000012	140,21 PLN	za wizytę	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ Prezesa NFZ
	Monitorowanie bez progresji, Cztery wizyty specjalistyczne w roku, jedna raz na 3 miesiące	560,83 PLN	rocznie	
Monitorowanie po progresji	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, Monitorowanie po progresji, uwzględniające również monitorowanie CTH kolejnej linii	505,65 PLN	za ocenę, raz na 2 miesiące	Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa NFZ
	Sześć okresowych ocen skuteczności chemioterapii	3 033,89 PLN	rocznie	
Koszty zdarzeń niepożądanych (AE)				
Leczenie AE	Anemia	11 822,34 PLN	za zdarzenie	Statystyki NFZ, grupy JGP S05, S06 i S07
	Zmniejszona liczba neutrofilii			
	Zmniejszona liczba białych krwinek			
	Zmniejszona liczba płytek krwi			
	Neutropenia	5 444,80 PLN		Grupa JGP K25 – Statystyki NFZ
	Leukopenia			
	Hipokaliemia			
	Zmniejszona liczba limfocytów	11 822,34 PLN		Statystyki NFZ, grupy JGP S05, S06 i S07
	Trombocytopenia			
Koszty opieki terminalnej				
Opieka terminalna	Średni ważony koszt 28 dni opieki stacjonarnej i domowej, naliczany jednorazowo przed zgonem	16 272,34 PLN	jednorazowo	Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ; Informator o zawartych umowach NFZ

Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Szczegółowe informacje dotyczące przyjętych parametrów i założeń analizy podstawowej przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 3.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania TIS+CTH vs CTH, pespektywa NFZ/wspólna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie TIS+CTH w miejsce CTH jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość parametru ICUR bez uwzględnienia RSS wyniosła 261 442 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności¹⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Natomiast przy uwzględnieniu RSS wartość ICUR wynosi [] i znajduje się poniżej progu opłacalności. Koszt inkrementalny dla porównania kosztów leczenia TIS+CTH vs CTH wyniósł []. W analizie kosztów-efektywności oszacowana wartość ICER wyniosła 186 663 PLN/LY bez RSS oraz [] z RSS. W obu wariantach wartość ICER pozostawała poniżej obowiązującego progu opłacalności.

¹⁸ 244 821 PLN/QALY

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30 Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania tislelizumabu (TIS) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) vs. chemioterapia (CTH)

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	TIS+CTH	CTH	TIS+CTH	CTH
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[redacted] (w tym TIS: [redacted])	[redacted]	[redacted] (w tym TIS: [redacted])	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [LY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [LY]	[redacted]		[redacted]	
ICER [PLN/LY]	[redacted]		186 663	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		261 442	

Skróty: CTH – chemioterapia, ICER – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*), LY – lata życia (ang. *life years*), TIS – tislelizumab, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania TIS+CTH vs CTH wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy w perspektywie NFZ/wspólnej bez względu na RSS wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted]

Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano 10 alternatywnych wartości parametrów analizy, w tym:

- horyzont analizy: 20 lat (scenariusz H);
- stopa dyskontowa – 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów (scenariusz D);
- średnia BSA: 1,96 m² (scenariusz BCh);
- krzywe PFS: krzywe log-normalne (scenariusz PFS);
- metoda korekty efektu *cross-over* na krzywe OS dla CTH:
 - model dwuetapowy (scenariusz OS_cross_1);
 - brak korekty (scenariusz OS_cross_2);
- krzywe OS:
 - krzywe log-logistyczne (scenariusz OS_1);
 - krzywe wykładnicze (scenariusz OS_2);
- maksymalny czas trwania leczenia TIS: 24 miesiące (scenariusz TTD_max);
- rzeczywista intensywność dawkowania (RDI): 100% (scenariusz RDI);
- użyteczności stanów zdrowia: na podstawie Yen 2009 (scenariusz U);
- koszt monitorowania dla TIS + CTH: na podstawie programu B.52 (scenariusz K_monit_PL).

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy największy wpływ na wzrost/spadek inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności niezależnie od RSS miały warianty uwzględniające:

- brak zastosowania korekty *cross-over* (scenariusz OS_cross_2): [] wartości ICUR o ok. []
- modelowanie przeżycia całkowitego przy użyciu rozkładu log-logistycznego (scenariusz OS_1): [] ICUR o ok. []

Przyjęcie pozostałych wariantów analizy wrażliwości skutkowało wzrostem/spadkiem ICUR o $\pm$ []

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ/wspólnej z RSS i bez RSS

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	ICUR (PLN/QALY)	Zmiana % względem wariantu podst.	ICUR (PLN/QALY)	Zmiana % względem wariantu podst.
Wariant podstawowy	[]	[]	261 442	[]
Scenariusz H	[]	[]	[]	[]
Scenariusz D	[]	[]	[]	[]
Scenariusz BCh	[]	[]	[]	[]
Scenariusz PFS	[]	[]	[]	[]
Scenariusz OS_cross_1	[]	[]	[]	[]
Scenariusz OS_cross_2	[]	[]	[]	[]
Scenariusz OS_1	[]	[]	[]	[]
Scenariusz OS_2	[]	[]	[]	[]
Scenariusz TTD_max	[]	[]	[]	[]
Scenariusz RDI	[]	[]	[]	[]
Scenariusz U	[]	[]	[]	[]
K_monit_PL	[]	[]	[]	[]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo, że TIS w skojarzeniu z CTH jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 244 821 PLN/QALY) wynosi [] względem przyjętego komparatora z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS. Spośród wszystkich symulacji ok. []

Na rysunku poniżej przedstawiono szczegóły.

W wariancie bez RSS prawdopodobieństwo, że TIS w skojarzeniu z CTH jest terapią kosztowo-efektywną (dla prognozy opłacalności 244 821 PLN/QALY wynosi ok. [redacted] względem przyjętego komparatora z perspektywy NFZ. Spośród wszystkich symulacji ok. [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32 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	Populacja uwzględniona w analizie ekonomicznej jest zgodna z populacją określoną we wniosku refundacyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej kwalifikowanych do leczenia pierwszej linii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję zdefiniowano jako tislelizumab stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną zgodnie z ChPL oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskodawca nie uwzględnił toripalimabu jako komparatora. Należy zauważyć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi toripalimab, obok tislelizumabu, stanowi standard postępowania w ocenianym wskazaniu. W ocenie analityków Agencji, pomimo braku finansowania tej technologii ze środków publicznych w Polsce na dzień złożenia wniosku, zasadnym było przeprowadzenie porównania również z toripalimabem (finansowany w ramach PL B.52 od 1 lipca 2026 r.), z uwagi na jego znaczenie kliniczne oraz możliwy wpływ na wyniki analizy opłacalności. Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-efektywności.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (30 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną długość horyzontu czasowego (20 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne (LY i QALY) były modelowane w tym samym, dożywnim horyzoncie czasowym.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Koszty dyskontowano stopą 5% rocznie, a efekty zdrowotne stopą 3,5%, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wyszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie Pubmed (Medline).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono zarówno probabilistyczną jak i jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” 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

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (wybrane):

- *Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *W badaniu RATIONALE 309 100% populacji stanowili pacjenci z Azji. Powierzchnia ciała tych pacjentów, która ma wpływ na dawkowanie części leków uwzględnionych w analizie, jest prawdopodobnie niższa niż powierzchnia ciała polskich pacjentów z populacji docelowej. Niemniej jednak BSA wpływa na dawkowanie wyłącznie relatywnie tanich leków z katalogu chemioterapii, w tym GEM i CIS stosowanych zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora. W konsekwencji ewentualne niedoszacowanie BSA ma niewielki wpływ na wyniki analizy, co potwierdza przeprowadzona analiza wrażliwości uwzględniająca BSA dla polskiej populacji.*

Komentarz analityków Agencji: Należy zauważyć, że wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował alternatywną wartość BSA opartą na danych GUS dla Polski (1,96 m²) gdzie zaobserwowano minimalny wpływ tego założenia na wyniki ICUR. Niemniej mimo niewielkiego wpływu BSA na wyniki analizy ekonomicznej wykorzystanie charakterystyki populacji azjatyckiej zamiast danych polskich pozostaje ograniczeniem w zakresie reprezentatywności danych wejściowych dla populacji wejściowej.

- *Parametry dotyczące PFS i OS dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badania klinicznego. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywnim konieczna była ich ekstrapolacja. Aby zbadać wpływ ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.*

Komentarz analityków Agencji: Wybór krzywych przeżycia jest jednym z głównych czynników wpływających na wyniki opłacalności. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla alternatywnych scenariuszy obliczeniowych, która wykazała stosunkowo dużą zmienność wyników ICUR ().

- *W badaniu RATIONALE 309 dopuszczalny był cross-over. W konsekwencji uwzględnienie wprost krzywych OS dla CTH z badania najprawdopodobniej skutkowało by przeszacowaniem przeżycia całkowitego pacjentów w ramieniu komparatora. Konieczne było zatem oszacowanie skorygowanych krzywych z wykluczeniem efektu cross-over. Metody korygowania krzywych wiążą się z pewnym stopniem niepewności, niemniej jednak skorygowane krzywe pozwalają na uzyskanie bardziej wiarygodnych wyników niż krzywe zaczerpnięte wprost z badania. Wpływ uwzględnienia korekty testowano w ramach analizy wrażliwości.*

Komentarz analityków Agencji: Zastosowanie modelu RPSFT jako scenariusza bazowego jest metodologicznie uzasadnione, jednak obie wykorzystane metody (RPSFT i model dwuetapowy) opierają się na silnych i nieweryfikowalnych założeniach statystycznych. Ponadto, w odpowiedzi na pismo ws. spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca szerzej omówił ograniczenia obu metod oraz wskazał,

Dodatkowo wnioskodawca wyjaśnił, że

w wariancie z RSS. Niepewność związana z metodą korekty pozostaje zatem istotnym ograniczeniem metodologicznym, jednak zastosowanie alternatywnej metody korekty *cross-over* nie zmienia wnioskowania w wariancie z RSS. Należy również podkreślić, że scenariusz analizy wrażliwości bez korekty *cross-over* generuje najwyższą wartość ICUR (), natomiast ICUR w analizie podstawowej wynosi .

- *Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia. Wykorzystano dane z modelu kanadyjskiego odzwierciedlające kanadyjską praktykę kliniczną. Niemniej jednak uwzględnione substancje stosowane w ramach chemioterapii kolejnej linii są też wskazywane przez wytyczne dostosowane do polskich warunków. Potencjalne różnice w zakresie udziałów stosowanych leków między Kanadą i Polską mają niewielki wpływ na wyniki ze względu na porównywalne i niskie koszty terapii z wykorzystaniem uwzględnionych substancji.*

Komentarz analityków Agencji: Struktura kolejnych linii leczenia po progresji została oparta głównie na założeniach modelu kanadyjskiego i opiniach ekspertów klinicznych. Mimo, że uwzględnione leki są refundowane i zgodne z polskimi wytycznymi klinicznymi, brak wykorzystania rzeczywistych polskich danych o praktyce klinicznej może wpływać na dokładność oszacowania kosztów leczenia po progresji. Niemniej wpływ tego ograniczenia na wyniki prawdopodobnie jest niewielki ze względu na mały udział kosztów kolejnych linii w całkowitych kosztach terapii.

- *W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów w analizowanym stanie klinicznym. Jedyne dane dotyczące pacjentów z NPC pochodzą z badania przeprowadzonego na niewielkiej grupie pacjentów i wykorzystującego niezalecaną przez wytyczne AOTMiT skalę VAS. W konsekwencji, w analizie uwzględniono dane dla wskazania zbliżonego do NPC, tj. raka głowy i szyi, uwzględnione w analizie ekonomicznej dla pembrolizumabu ocenianej przez AOTMiT.*

Komentarz analityków Agencji: Jedynym odnalezionym źródłem danych dotyczących jakości życia w populacji NPC była publikacja Yen 2009, oparta na małej próbie (10 pacjentów i 10 lekarzy) oraz metodzie VAS. Wnioskodawca uznał te dane za niewystarczająco wiarygodne i w analizie podstawowej wykorzystano użyteczności pochodzące z analizy ekonomicznej pembrolizumabu w raku głowy i szyi. Należy wskazać, że wykorzystanie danych pochodzących dla stanu klinicznego, który nie w pełni odpowiada ocenianemu w niniejszej analizie wiąże się z niepewnością. Dodatkowo, w piśmie ws. spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono odpowiednich danych dla populacji NPC. Dla anemii, neutropenii i trombocytopenii zastosowano wartości pochodzące z modelu kanadyjskiego i danych dla innych problemów zdrowotnych, natomiast w przypadku pozostałych zdarzeń przyjęto założenia o charakterze arbitralnym. Niemniej różnice pomiędzy użytecznościami w analizie podstawowej i analizie wrażliwości były stosunkowo niewielkie, co może sugerować ograniczony wpływ na końcowe wyniki analizy ekonomicznej.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Analiza ekonomiczna wnioskodawcy opiera się niemal wyłącznie na danych z badania RATIONALE-309. Nie przedstawiono danych z polskiej praktyki klinicznej dotyczących m. in. skuteczności leczenia, leczenia po progresji czy zużycia zasobów. Wobec powyższego ograniczona jest możliwość oceny, czy obserwowane wyniki w badaniu klinicznym RATIONALE-309 będą osiąmane w podobnym stopniu w populacji polskich pacjentów. Również ankietowana przez Agencję ekspertka wskazała, że uczestnikami badania RATIONALE-309 byli wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego, a jest to odmienna grupa genowa.
- W analizie ekonomicznej jako komparatora nie uwzględniono toripalimabu. Należy zauważyć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi toripalimab, obok tislelizumabu, stanowi standard postępowania w ocenianym wskazaniu. W ocenie analityków Agencji, pomimo braku finansowania tej technologii ze środków publicznych w Polsce na dzień złożenia wniosku, zasadnym było przeprowadzenie porównania również z toripalimabem (finansowany w ramach PL B.52 od 1 lipca 2026 r.), z uwagi na jego znaczenie kliniczne oraz możliwy wpływ na wyniki analizy opłacalności.

- Czas leczenia dla TIS+CTH określono na podstawie mediany ekspozycji z badania RATIONALE-309 a nie rzeczywistych krzywych czasu leczenia (*time-to-treatment discontinuation*). Dodatkowo, przyjęto uproszczone założenia dotyczące zakończenia leczenia chemioterapią po maksymalnie sześciu cyklach. Ponadto, w ramach odpowiedzi na pismo ws. spełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o wariant analizy wrażliwości (TTD_max) zakładający maksymalny 24-miesięczny czas stosowania tislelizumabu, który odpowiada zapisom zaproponowanego programu lekowego, jednak z uwagi na brak odpowiedniego dostosowania krzywych PFS i OS nie pozwala na ocenę potencjalnego wpływu ograniczenia czasu terapii na utrzymywanie się efektu klinicznego po zakończeniu leczenia.
- Odsetek pacjentów wymagających kolejnej linii leczenia w ramieniu CTH określono bez uwzględnienia pacjentów przechodzących na TIS w ramach *cross-over*. Założenie to może skutkować niepewnością oszacowań kosztów terapii stosowanych po progresji oraz wpływać na wyniki analizy ekonomicznej. Co więcej w badaniu RATIONALE-309 ponad połowa pacjentów (52,3%) z ramienia PLC+CTH przeszła na leczenie TIS po progresji choroby.
- W modelu przyjęto czas leczenia oparty na medianie ekspozycji przed progresją (). Założenie to może prowadzić do niedoszacowania kosztów tislelizumabu u pacjentów kontynuujących terapię przez dłuższy okres.
- Model zakłada utrzymywanie się różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy porównywanymi ramionami również po progresji choroby. Czas trwania i wielkość tych korzyści są jednak obarczone niepewnością, ponieważ zostały oszacowane na podstawie ekstrapolacji danych z badania RATIONALE-309, bez dostępnych długoterminowych danych klinicznych pozwalających zweryfikować przyjęte prognozy.
- W analizie przyjęto, że w leczeniu po progresji będą stosowane jedynie trzy schematy chemioterapii (kapecytabina, paklitaksel, docetaksel), a udział poszczególnych terapii oparto na opiniach ekspertów wykorzystanych w modelu kanadyjskim. Nie przedstawiono danych potwierdzających rzeczywisty rozkład stosowanych terapii w Polsce. Dodatkowo, wszystkim schematom przypisano identyczny czas leczenia wynoszący 5 miesięcy. Takie uproszczenie może nie odzwierciedlać rzeczywistej heterogeniczności postępowania terapeutycznego.
- W analizie wykorzystano użyteczności pochodzące z populacji chorych na raka głowy i szyi, a w modelu ekonomicznym uwzględniono jedynie dwa stany zdrowia (PF i PD) bez różnicowania jakości życia w zależności od m. in. odpowiedzi na leczenie, czasu do progresji czy rodzaju kolejnej linii leczenia. Może to prowadzić do zbyt uproszczonego odwzorowania rzeczywistej jakości życia pacjentów.
- Do modelu włączono wyłącznie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 5% pacjentów. Nie uwzględniono pełnego zakresu zdarzeń raportowanych w badaniu RATIONALE-309, co może skutkować niedoszacowaniem całkowitego wpływu bezpieczeństwa terapii TIS na koszty i efekty zdrowotne.
- Analiza ekonomiczna została oparta na danych kosztowych obowiązujących na dzień złożenia wniosku i nie została zaktualizowana o najnowsze obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz komunikaty DGL. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. spełnienia wymagań minimalnych wskazał, że zmiany cen leków uwzględnionych w analizie były niewielkie i nie wpływały istotnie na oszacowane koszty terapii. W konsekwencji wpływ tego ograniczenia na wyniki analizy oraz wnioskowanie uznano za pomijalny i nie przeprowadzono dodatkowej aktualizacji obliczeń przez analityków Agencji.

Walidacja modelu

Tabela 33 Walidacja modelu CUA

Walidacja	Model CUA
Walidacja wewnętrzna	Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.
Walidacja konwergencji	W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 analizę (CDA-AMC 2025), której wyniki można porównać z wynikami niniejszego opracowania. Do celów przeprowadzenia walidacji konwergencji wyniki niniejszej analizy dostosowano do założeń odnalezionych pozycji w zakresie stóp dyskontowych. (...) Wnioskodawca uwzględnił również 2 analizy Pei 2023 i Tang 2024 wskazane przez analityków Agencji w piśmie ws. spełnienia wymagań minimalnych. Poniżej zestawiono oszacowany ICUR dla poszczególnych analiz: CDA-AMC 2026 – 124 171 CAD/QALY, tj. 332 145 PLN/QALY* Tang 2024 – 118 392,76 USD/QALY, tj. 445 618,51 PLN/QALY**

Walidacja	Model CUA
	Pei 2023 – 16 859 USD/QALY, tj. 63 455,59 PLN/QALY** W opinii analityków AOTMiT różnice w wartościach ICUR względem niniejszej analizy, mogą wynikać z różnych założeń. Wśród zaraportowanych różnic między kanadyjską analizą a ocenianym modelem można wyróżnić inne wartości użyteczności (w niniejszej analizie zgodnie z analizą ekonomiczną dla pembrolizumabu, w analizie kanadyjskiej na podstawie publikacji Yen 2009) oraz inne krzywe OS (w niniejszej analizie krzywe Weibulla, w analizie kanadyjskiej krzywe log-logistyczne). Różnice były również w poziomie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. W przypadku analizy CDA-AMC 2026–1,5%, a w niniejszej analizie 3,5%. Szczegóły znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 6.2. oraz załącznikach A.1. i A.3.
Walidacja zewnętrzna	W ramach analizy klinicznej uwzględniono jedno retrospektywne badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (He 2024), którego celem było opracowanie modelu prognostycznego opartego na dostępnych danych klinicznych, w celu przewidywania PFS u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC, którzy stosowali immunochemioterapię, w tym TIS w skojarzeniu z CTH w I linii leczenia. Mediana okresu obserwacji w badaniu tym wyniosła 23 miesiące, była zatem krótsza niż mediana czasu obserwacji w badaniu RATIONALE 309. W konsekwencji badania tego nie uwzględniono w walidacji zewnętrznej. Nie odnaleziono także innych badań, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

*przy uwzględnieniu kursu 2,6284 PLN = 1 CAD z dnia 11.08.2026 r., [źródło: Tabela nr 154/A/NBP/2026 z dnia 2026-08-11, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu: 12.08.2026 r.)]

**przy uwzględnieniu kursu 3,7639 PLN = 1 USD z dnia 16.09.2026 r. [źródło: Tabela nr 154/A/NBP/2026 z dnia 2026-09-16, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu: 17.09.2026 r.)]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

Jednakże z uwagi na objęcie refundacją produktu leczniczego Loqtorzi (toripalimab) od 1 lipca 2026 r. w ocenianym wskazaniu oraz fakt, że technologia ta stanowi komparator dla tislelizumabu, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne obejmujące porównanie kosztów stosowania tislelizumabu i toripalimabu.

Dane wejściowe dla produktów leczniczych Tevimbra i Loqtorzi przyjęto odpowiednio na podstawie ChPL Tevimbra¹⁹, i danych przekazanych przez wnioskodawcę oraz ChPL Loqtorzi²⁰, Obwieszczenia MZ²¹ i raportu TLI²². W obliczeniach przyjęto dawkowanie zgodne z odpowiednimi ChPL, intensywność dawkowania (RDI) równą 100%, oraz w przyjętym rocznym i dwuletnim horyzoncie czasowym na podstawie założeń zaproponowanego programu lekowego.

¹⁹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.09.2026 r.)

²⁰ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.09.2026 r.)

²¹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-16-wrzesnia-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2026-r> (data dostępu: 18.09.2026 r.)

²² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2026%20TLI%20Loqtorzi%20NPC%20BIP_REO_PTR.pdf (data dostępu: 15.09.2026 r.)

Z uwagi na planowane finansowanie ocenianej technologii w ramach tego samego programu lekowego co produkt Loqtorzi, tj. B.52 „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)”, porównano wyłącznie koszty substancji czynnych.

Szczegóły dotyczące danych wejściowych dla produktów Tevimbra i Loqtorzi przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34 Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach własnych Agencji dla produktów Tevimbra i Loqtorzi

Parametr	Tevimbra (tislelizumab)	Loqtorzi (toripalimab)	Źródło / sposób wykorzystania
Dawka na jedno podanie	200 mg	240 mg	ChPL Tevimbra, ChPL Loqtorzi
Częstotliwość podawania	co 3 tygodnie	co 3 tygodnie	
Zawartość substancji czynnej w opakowaniu	100 mg; 1 fiołka 10 ml, 10 mg/ml	240 mg; 1 fiołka 6 ml; 40 mg/ml	
Liczba opakowań na jedno podanie	2	1	Dawka na podanie/ zawartość opakowania
Cena hurtowa brutto		37 778,40 PLN/opak.	Dla Tevimbry: AE wnioskodawcy, dla Loqtorzi: Obwieszczenie MZ,
Koszt leku na jedno podanie		37 778,40 PLN	Cena hurtowa brutto × liczba opakowań
Liczba tygodni w roku	52	52	Założenie obliczeniowe
Liczba podań rocznie	17,33	17,33	Raport TLI, 52 tygodnie / 3 tygodnie
Maksymalny czas trwania leczenia	24 miesiące	24 miesiące	Program lekowy B.52
Intensywność dawkowania (RDI)	100%	100%	Założenie własne

Na podstawie powyższych danych obliczono koszty obu produktów leczniczych tj.:

- Koszt jednej dawki:
 - Dla produktu Tevimbra: 2 opakowania) oraz 2 opakowania ×);
 - Dla produktu Loqtorzi: 1 opakowanie × 37 778,40 PLN = 37 778,40 PLN

Należy zauważyć, że oszacowane koszty produktu Tevimbra wynikają z dawkowania zgodnego z ChPL i cen jednostkowych, a nie z modelowanego średniego kosztu TIS na pacjenta, uwzględnionego w AE Wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie rocznych i dwuletnich kosztów TIS vs TOR.

Tabela 35 Porównanie kosztów produktu Tevimbra vs. Loqtorzi w rocznym i dwuletnim horyzoncie czasowym.

Parametr	TIS z RSS	TOR	Różnica TIS vs. TOR	TIS bez RSS	TOR	Różnica TIS vs. TOR
Roczny koszt leku [PLN]					654 700	
Dwuletni koszt leku [PLN]					1 309 399	

Z powyższego porównania kosztów TIS vs. TOR wynika, że:

- w wariancie z uwzględnieniem RSS dla TIS, oceniana interwencja jest od komparatora o w rocznym jak i dwuletnim horyzoncie czasowym,
- w wariancie bez uwzględnienia RSS dla TIS oceniana interwencja jest od komparatora o w rocznym jak i dwuletnim horyzoncie czasowym.

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

Celem analizy wpływu na budżet było *określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tislelizumabu (TIS, Tevimbra) w skojarzeniu z chemioterapią (CTH) opartą na gemcytabinie (GEM) i cisplatynie (CIS) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC, nasopharyngeal carcinoma).*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z uwagi na zakładany sposób finansowania TIS (program lekowy).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2027 do grudnia 2028 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, tj. scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

W scenariuszu istniejącym przyjęto utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego i brak finansowania TIS ze środków publicznych. Jako komparator uwzględniono chemioterapię standardową, składającą się z gemcytabiny i cisplatyny.

W scenariuszu nowym uwzględniono pozytywną decyzję o finansowaniu TIS ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

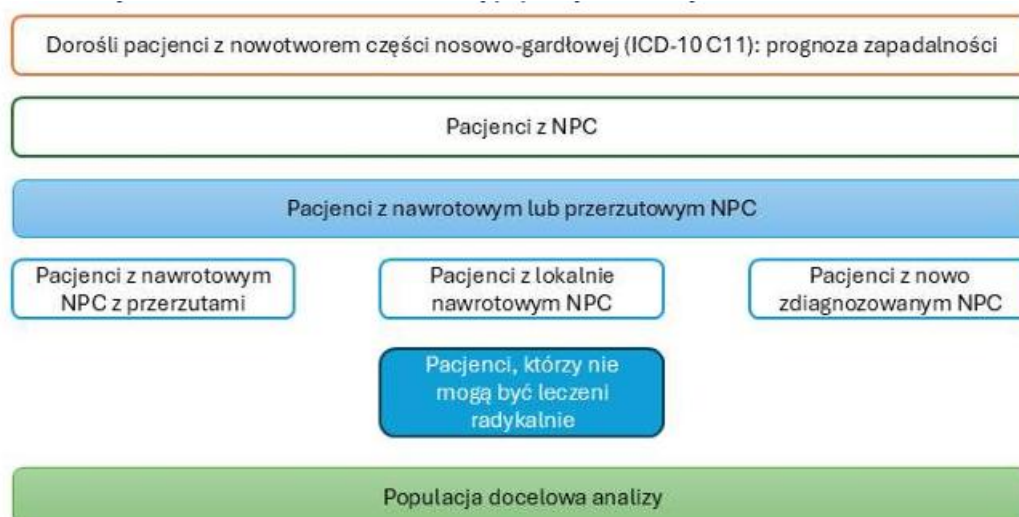
Wariant minimalny i maksymalny określono w odniesieniu do uzyskanych wydatków inkrementalnych. *Minimalne wyniki inkrementalne zaobserwowano w wariancie C1 – w ramach którego testowano minimalny odsetek pacjentów z progresją do stadium przerzutowego. Natomiast maksymalne wyniki inkrementalne zaobserwowano w wariancie C2 – w ramach którego testowano maksymalny odsetek pacjentów z progresją do stadium przerzutowe.*

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.

Wnioskodawca oszacował populację docelową zgodnie z poniższym schematem.



Rysunek 7. Schemat wyznaczenia liczebności analizowanej populacji docelowej (źródło: BIA wnioskodawcy str. 13)

Zachorowalność na NPC wyznaczono na podstawie danych z KRN (średnia z lat 2016-2023). Następnie na podstawie danych literaturowych (szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej) określono poszczególne odsetki pacjentów z przerzutowym/nieprzerzutowym NPC oraz odsetek pacjentów z nawrotem miejscowym oraz brakiem możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego o charakterze radykalnym lub radioterapii.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe etapy oszacowań oraz źródła, które posłużyły do oszacowania wielkości populacji docelowej.

Tabela 36. Szczegółowy opis etapów oszacowania populacji docelowej

Populacja	Odsetek/ liczba pacjentów	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka części nosowo-gardłowej (NPC)	167	KRN - średnia z lat 2016-2023
Liczba pacjentów z przerzutowym NPC w momencie diagnozy	10,1% (17 pacjentów)	Średnia wartość z badań: Zhang 2023 ²³ , Chen 2022 ²⁴ oraz Jiang 2015 ²⁵
Liczba pacjentów z nieprzerzutowym NPC w momencie diagnozy	89,9% (150 pacjentów)	
Liczba pacjentów z nieprzerzutowym NPC oraz z progresją do stadium przerzutowego	17,1% (26 pacjentów)	Średnia wartość z badań: Chen 2019 ²⁶ , Sun 2014 ²⁷ , Zong 2015 ²⁸ , Setton 2016 ²⁹ , Ng 2009 ³⁰ , Lin 2014 ³¹ , Wu 2014 ³² , Ng 2014 ³³
Liczba pacjentów z nieprzerzutowym NPC oraz z nawrotem miejscowym	9,1% (14 pacjentów)	Średnia wartość z badań: Chen 2019, Sun 2014, Zong 2015, Setton 2016, Ng 2009, Lin 2014, Wu 2014, Ng 2014

²³ Celem badania było zbadanie rozpowszechnienia i rokowania przerzutów do kości w 12 najczęstszych złośliwych guzach litych.

²⁴ Celem badania było zbadanie cech klinicznych, czynników ryzyka oraz wyników klinicznych późnego nawrotu (>5 lat) NPC.

²⁵ Celem badania było zbadanie i opisanie wyników klinicznych oraz wzorców niepowodzeń w leczeniu pacjentów NPC ocenianych z użyciem MRI (ang. magnetic resonance imaging) oraz IMRT (ang. intensity-modulated radiotherapy).

²⁶ Celem badania było sprawdzenie 10-letnich wyników przeżycia i późno występującej toksyczności oraz ocena ostatecznego stosunku IMRT w porównaniu z 2DRT (ang. two-dimensional radiotherapy) u pacjentów z NPC.

²⁷ Brak możliwości identyfikacji publikacji, wnioskodawca nie uwzględnił pozycji w bibliografii analiz.

²⁸ Celem badania była ocena 7. edycji klasyfikacji UICC/AJCC (Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer) dla pacjentów z NPC, którzy byli leczeni z zastosowaniem IMRT

²⁹ Celem badania była analiza wyników leczenia dużej nieendemicznej grupy pacjentów z NPC leczonych IMRT i chemioterapią

³⁰ Brak możliwości identyfikacji publikacji, wnioskodawca nie uwzględnił pozycji w bibliografii analiz.

³¹ Celem badania było ustalenie minimalnych wymaganych marginesów w różnych kierunkach mierzonych GTV (ang. gross tumor volume) w leczeniu NPC za pomocą IMRT na podstawie 5-letnich wyników.

³² Celem badania była ocena długoterminowych wyników pacjentów z zaawansowanym miejscowo NPC leczonych IMRT i równoczesną chemioterapią.

³³ Celem badania było zbadanie związku między wielkością guza a niedostateczną dawką w leczeniu NPC oraz późniejszy wpływ na kontrolę miejscową.

Populacja	Odsetek/ liczba pacjentów	Źródło
Liczba pacjentów z nawrotem miejscowym oraz brakiem możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego o charakterze radykalnym lub radioterapii	30,2% (4 pacjentów)	Średnia wartość z badań: Li 2024 ³⁴ , Alberti 2025 ³⁵ , Chien 2019 ³⁶ , Ng 2019 ³⁷
Łącznie populacja docelowa		47 [^]

* szczegółowe informacje w zakresie badań, które posłużyły do oszacowania poszczególnych odsetków populacji zawiera AWB wnioskodawcy na str. 16-20.

[^] łączna populacja docelowa to suma liczby pacjentów w szarych polach w tabeli

Wnioskodawca założył, że liczebność populacji w scenariuszu istniejącym jest taka sama jak w scenariuszu nowym zarówno w I jak i II roku refundacji (tj. 47 pacjentów).

Udziały w rynku



Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w ramach bezpośrednich kosztów medycznych uwzględnił koszty (zgodnie z kosztami podanymi w AE):

- koszty leków i ich podania,
- koszty monitorowania,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- i koszty opieki terminalnej.

Szczegółowe informacje w zakresie kosztów zawarto w AE niniejszej AWA w rozdz. 5.1.2.

W AWB wnioskodawcy względem AE przyjęto zerową stopę dyskonta kosztów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min-max) [^]	II rok (zakres min-max) [^]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 ^{**}	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	47	47
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* liczebności populacji dla wariantów min i max zostały zaczerpnięte z modelu wnioskodawcy

** zgodnie z informacją od wnioskodawcy: *aktualnie preparat Tevimbra finansowany jest ze środków publicznych w ramach PL B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka oraz PL.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej. Produkt został objęty refundacją od stycznia 2026 r. i na ten moment brak jest danych o liczbie pacjentów, u których jest stosowany, natomiast w 2025 r. nie był stosowany w ramach powszechnej refundacji w Polsce.*

³⁴ Celem badania było wyjaśnienie czynników przyczyniających się do wystąpienia wczesnych nawrotów po radioterapii u osób z NPC.

³⁵ Celem badania było opisanie cech klinicznych, sposobu leczenia i wyników nawrotowego/przerzutowego NPC w rejonach nieendemicznych.

³⁶ Celem tego badania było zbadanie wyników różnych metod ratunkowych dla miejscowo i regionalnie nawrotowego NPC.

³⁷ Celem badania była ocena współczesnej opieki nad pacjentami z miejscowo nawracającym NPC po niepowodzeniu pierwotnej dawki radioterapii modulowanej intensywnością.

[^] zgodnie z odpowiedzią wnioskodawcy na wymagania minimalne: *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.*

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją leku Tevimbra w ramach wnioskowanego programu lekowego z perspektywy NFZ nastąpi [] wydatków [] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariancie z RSS oraz wzrost wydatków o ok. 5,77 mln PLN i ok. 11,81 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) z perspektywy NFZ w wariancie z i bez RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Z RSS [mln PLN]		Bez RSS [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący[^]				
Koszt leku (TIS)	[]	[]	[]	[]
Koszt schematu (TIS+CHT)	[]	[]	[]	[]
Pozostałe koszty*	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy				
Koszt leku (TIS)	[]	[]	[]	[]
Koszt schematu (TIS+CHT)	[]	[]	[]	[]
Pozostałe koszty*	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Wydatki inkrementalne				
Koszt leku (TIS)	[]	[]	[]	[]
Koszt schematu (TIS+CHT)	[]	[]	[]	[]
Pozostałe koszty*	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	5,77	11,81

Skróty: CHT – chemioterapia, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka, TIS – tislelizumab

* pozostałe koszty obejmują: koszt podania wnioskowanej terapii, monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej

[^] wartości scenariusza istniejącego w wariancie bez RSS zaczerpnięto z modelu wnioskodawcy

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił scenariusze uwzględniające alternatywne wartości dla:

- 1) Liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z NPC (na poziomie 148 (A1) oraz 182 (A2));
- 2) Odsetka pacjentów z przerzutowym NPC w momencie diagnozy (6,7% (B1) oraz 12% (B2));
- 3) Odsetka pacjentów z progresją do stadium przerzutowego (11,9% (C1) oraz 20,9% (C2));
- 4) Odsetka pacjentów z nawrotem (bez przerzutów) (5,6% (D1) oraz 12,8% (D2));
- 5) Odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego (10,3 (E1) oraz 38,2% (E2));
- 6) Udziałów TIS+CHT w scenariuszu nowym ([] (F1) oraz [] (F2)).

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wzrost wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu zakładającego wyższy []. Przyjęcie

ww. wariantu skutkuje wzrostem wydatków płatnika w porównaniu z wariantem podstawowym o ok. [] w I i o ok. [] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. [] w I i II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Z kolei największy wpływ na spadek wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu zakładającego niższy []. Przyjęcie ww. wariantu skutkuje spadkiem wydatków płatnika w porównaniu z wariantem podstawowym o ok. [] w I i o ok. [] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o ok. [] w I i II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Szczegółowe wyniki oszacowań zestawiono w poniższych tabelach.

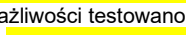
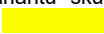
Tabela 39 Wyniki analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne) – perspektywa NFZ wariant z i bez RSS

Wariant	Wydatki inkrementalne w wariantcie z RSS		Wydatki inkrementalne w wariantcie bez RSS	
	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)
Podstawowy	[]	[]	[]	[]
A1	[]	[]	[]	[]
A2	[]	[]	[]	[]
B1	[]	[]	[]	[]
B2	[]	[]	[]	[]
C1	[]	[]	[]	[]
C2	[]	[]	[]	[]
D1	[]	[]	[]	[]
D2	[]	[]	[]	[]
E1	[]	[]	[]	[]
E2	[]	[]	[]	[]
F1	[]	[]	[]	[]
F2	[]	[]	[]	[]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40 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/?	Wyjściowym źródłem, które posłużyło do oszacowania populacji docelowej były dane KRN za lata 2016-2023 dot. zachorowalności. Niemniej duże wątpliwości budzi mnogość źródeł literaturowych, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej jak również fakt, iż opierają się one na populacji azjatyckiej. Ponadto warto również wziąć pod uwagę, iż zgodnie z opinią ankietowanej przez Agencję ekspertkę dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż obecna liczba chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowo-gardłowej wynosi ok. 300. Z uwagi na powyższe, oszacowania

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wielkości populacji docelowej wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w dwuletnim horyzoncie czasowym obejmującym okres od stycznia 2027 do grudnia 2028 r.
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	W analizie wpływu na budżet wykorzystano źródła aktualne na dzień złożenia wniosku, niemniej dostępne były nowsze źródła na dzień uzupełnień minimalnych wymagań. Wnioskodawca wykazał, że ewentualne zmiany kosztów uwzględnionych w analizie były niewielkie i nie wpływały istotnie na oszacowane koszty terapii.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	 Niemniej w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały w rynku, w tym również  Przyjęcie ww. wariantu skutkuje  wydatków inkrementalnych płatnika  w I i II roku refundacji niezależnie od wariantu z/bez RSS.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Obecnie u pacjentów z NPC stosowana jest chemioterapia. Powyższa terapia została uwzględniona jako komparator dla leku Tevimbra w ramach wszystkich analiz. Niemniej z uwagi na fakt, iż lek Loqtorzi został objęty refundacją od 1 lipca 2026 r. w tożsamym wskazaniu, tj. Leczenie chorych z nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11) (po dacie złożeniu wniosku), zdaniem analityków Agencji powinien stanowić komparator dla wnioskowanej technologii, stąd prawdopodobnie nastąpi podział udziałów między obie technologie Szczegółowy komentarz zawarto w rozdz.6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Aktualnie produkt leczniczy Tevimbra jest refundowany w ramach PL B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka oraz PL.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej. Lek Tevimbra został objęty refundacją od stycznia 2026 r., niemniej zgodnie z informacją od wnioskodawcy na ten moment brak jest danych o liczbie pacjentów, w której jest stosowany.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- Dane dotyczące efektywności uwzględnionych interwencji oraz kosztów przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.*
- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych (KRN) oraz danych literaturowych dotyczących poszczególnych kryteriów kwalifikacji do PL. Pomijając dane KRN, większość odnalezionych danych odnosi się do populacji azjatyckiej, w której przebieg choroby może różnić się od przebiegu w polskiej populacji.*

Komentarz analityków Agencji

W związku z faktem, iż odsetki pacjentów, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej, zostały wyznaczone na podstawie danych literaturowych obejmujących populację azjatycką, oraz biorąc pod uwagę fakt, iż nie odnaleziono danych literaturowych dla populacji europejskiej, oszacowania populacji docelowej obarczone są niepewnością. Powyższe ma również potwierdzenie w opinii ankietowanej przez Agencję ekspertki dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, która wskazała, iż obecna liczba chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowo-gardłowej wynosi ok. 300, a więc znacząco więcej niż wynika to z oszacowań wnioskodawcy. Ponadto odsetki pacjentów, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej, zostały wyznaczone na podstawie wielu źródeł. Warto również wskazać, że wnioskodawca w celu oszacowania populacji docelowej posłużył się danymi dotyczącymi zachorowalności i nie uwzględniono chorobowości. Powyższe stanowią ograniczenia oszacowania populacji docelowej niemniej, należy wziąć pod uwagę, iż brak jest rejestrów polskich obejmujących pacjentów z NPC.

- *Dane dotyczące udziału TIS w populacji docelowej określono na podstawie przewidywań uwzględniających brak konkurencyjnej aktywnej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Przyjęte założenia są zbliżone do rozpowszechnienia przewidywanego przez CDA-AMC dla populacji kanadyjskiej.*

Komentarz analityków Agencji

Z uwagi na fakt, iż lek Loqtorzi od 1 lipca 2026 roku został objęty finansowaniem w ramach programu lekowego B.52 Leczenie chorych z nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11), przyjęte przez wnioskodawcę udziały w rynku leku Tevimbra nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdyż część pacjentów będzie stosowało lek Loqtorzi.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak uwzględnienia leku Loqtorzi jako komparatora. Toripalimab (Loqtorzi) został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.52 Leczenie chorych z nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11), a więc we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym dla leku Tevimbra. Wnioskodawca nie uwzględnił leku Loqtorzi jako komparatora w analizach z uwagi na fakt, iż został on objęty refundacją po dacie złożenia wniosku. Niemniej zdaniem analityków Agencji lek Loqtorzi stanowi komparator dla leku Tevimbra.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) nie zgłosiła uwag do programu lekowego.

Uwagi analityków AOTMiT

Zdaniem analityków należałoby rozważyć doprecyzowanie zapisu dotyczącego dawkowania, gdyż zaproponowany program lekowy odnosi się wyłącznie do ChPL Tevimbry i nie określa liczby cykli chemioterapii (gemcytabiny i cisplatyny) stosowanej w skojarzeniu z tislelizumabem.

Ponadto, nie jest jasne czy zakres monitorowania bezpieczeństwa jest wystarczający w świetle działań niepożądanych opisanych w ChPL, w szczególności zaburzeń immunologicznych związanych z leczeniem z tislelizumabem.

Dodatkowo, w celu zapewnienia porównywalności danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach zaproponowanego programu lekowego należałoby wprowadzenie obowiązku raportowania działań niepożądanych prowadzących do zakończenia terapii (w SMPT), analogicznie do obowiązującego programu lekowego B.52 dla toripalimabu.

Zapisy dotyczące czasu trwania leczenia szczegółowo omówiono w rodz. 2 niniejszej analizy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tevimbra (tislelizumab) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <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/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Tevimbra*, *tislelizumab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne: kanadyjską CDA-AMC 2026 oraz niemiecką IQWiG 2025 oraz G-BA 2026. Rekomendacje niemieckich agencji IQWiG 2025 oraz GBA 2026 są negatywne. Natomiast kanadyjska agencja CDA-AMC 2026 wydała rekomendację pozytywną warunkowo.

Kanadyjska agencja CDA-AMC 2026 uznała, że dostępne dane kliniczne, pochodzące głównie z badania RATIONALE-309, wskazują na istotną wartość kliniczną terapii wyrażoną wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz potencjalną korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego. Jednocześnie zwrócono uwagę na niepewność dotyczącą opłacalności technologii i konieczność obniżenia ceny leku.

Odmienne stanowisko zajęły niemieckie instytucje IQWiG 2025 i G-BA 2026, które na podstawie tych samych danych klinicznych (badanie RATIONALE-309) uznały, że nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej tislelizumabu względem standardowej chemioterapii (gemcytabina i cisplatyna). W szczególności nie potwierdzono istotnej poprawy przeżycia całkowitego, jakości życia ani innych kluczowych parametrów klinicznych, które mogłyby uzasadniać przyznanie dodatkowej korzyści terapeutycznej. Ponadto w analizie bezpieczeństwa odnotowano częstsze występowanie niektórych immunologicznych działań niepożądanych oraz gorączki w grupie otrzymującej tislelizumab.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tevimbra (tislelizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2026	TIS w skojarzeniu z gemcytabiną i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC).	Rekomendacja: pozytywna warunkowo Kanadyjska agencja CDA-AMC wydała w marcu 2026 r. pozytywną rekomendację refundacyjną warunkową dla tislelizumabu (TEVIMBRA) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC). Rekomendacja obejmuje refundację pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów klinicznych oraz obniżenia ceny leku. Refundacja została ograniczona do pacjentów: • z nawrotowym (nienadającym się do leczenia radykalnego) lub przerzutowym NPC, • nieleczonych wcześniej systemowo z powodu choroby nawrotowej lub przerzutowej, • w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), bez aktywnych przerzutów do OUN i ciężkich chorób autoimmunologicznych. Uzasadnienie: Komitet ekspertów pERC uznał, że dodanie tislelizumabu do leczenia gemcytabiną i cisplatyną zapewnia akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z samą chemioterapią. Podstawę decyzji stanowiły wyniki badania III fazy RATIONALE-309, które wykazały poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Pacjenci i klinicyści wskazywali na istotną potrzebę bardziej skutecznych terapii pierwszej linii umożliwiających opóźnienie progresji choroby i wydłużenie przeżycia, a zdaniem pERC tislelizumab odpowiada na tę potrzebę. Ponadto, profil bezpieczeństwa był zgodny z oczekiwanym dla immunoterapii. Częstość ciężkich działań niepożądanych

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		była zasadniczo podobna w obu grupach, jednak częściej obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym w grupie leczonej tislelizumabem. Zdaniem ekspertów działania te są zwykle możliwe do monitorowania i leczenia w praktyce klinicznej. CDA-AMC wskazała również na istotną niepewność dotyczącą opłacalności terapii. Oszacowany inkrementalny współczynnik koszt-efektywności (ICER) wyniósł 124 171 CAD/QALY (tj. 335 560 PLN/QALY³⁸), co przekracza typowo akceptowane progi opłacalności. W związku z tym pERC uznał, że refundacja powinna być związana z redukcją ceny leku. Komitety pERC wskazał na istotną niepewność wyników analizy ekonomicznej związaną z ograniczeniami długoterminowych danych dotyczących skuteczności porównawczej, niepewnością projekcji przeżycia oraz strukturą modelu ekonomicznego. Dodatkowo model zakładał utrzymywanie się korzyści po progresji choroby, których czas trwania i wielkość pozostają niepewne w świetle ograniczonych danych długoterminowych. Ponadto analiza nie uwzględniała dodatkowych kosztów związanych z podróżami pacjentów, zakwaterowaniem oraz przygotowaniem leku do podania, co może wpływać na rzeczywistą kosztowo-efektywność terapii. Dodatkowo, w rekomendacji wskazano, że nie jest znana kosztowa-efektywność tislelizumabu względem toripalimabu, który był w trakcie oceny dla tego samego wskazania oraz że potencjalny wpływ na budżet finansowania innych terapii (np. toripalimabu) nie został określony.
G-BA 2026	nawrotowy lub przerzutowy rak nosogardła (NPC), leczenie pierwszej linii, TIS w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	Rekomendacja negatywna G-BA uznał, że dodatkowa korzyść terapeutyczna tislelizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną nie została udowodniona w porównaniu z terapią standardową (cisplatyna + gemcytabina). Decyzję podjęto w oparciu o badanie rejestracyjne RATIONALE-309. Pomimo obserwowanej poprawy przeżycia wolnego od progresji (PFS: 9,6 mies. vs 7,4 mies.; HR = 0,53), G-BA nie stwierdził istotnych różnic w 4 kluczowych kategoriach (tj. śmiertelność, chorobowość, jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life), działania niepożądane/bezpieczeństwo (ang. side effects)) dla oceny dodatkowej korzyści terapeutycznej. Roczny koszt leczenia na pacjenta wyniósł: - tislelizumab + cisplatyna + gemcytabina: 62 922,40 EUR (tj. 273 303 PLN³⁹), - cisplatyna + gemcytabina: 2 947,38 EUR (tj. 12 801,95 PLN⁴⁰).
IQWiG 2025	TIS w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC), niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.	Rekomendacja negatywna IQWiG uznał, że nie wykazano dodatkowej korzyści terapeutycznej tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną względem standardowej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardła. Decyzję oparto na badaniu rejestracyjnym RATIONALE-309. Jako komparator obrano gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną. W rekomendacji wskazano m. in., że: - W badaniu III fazy RATIONALE 309 nie wykazano statystycznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego (OS) dla terapii zawierającej tislelizumab w porównaniu z samą chemioterapią. - Nie stwierdzono istotnych klinicznie korzyści w zakresie objawów choroby ani jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-H&N35. - W analizie bezpieczeństwa odnotowano częstsze występowanie niektórych immunologicznych działań niepożądanych oraz gorączki w grupie otrzymującej tislelizumab. - Zaobserwowane różnice w wybranych podgrupach pacjentów nie były wystarczająco spójne i wiarygodne, aby wpłynąć na ogólną ocenę korzyści leczenia.

Skróty: CDA-AMC - Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada, G-BA - Gemeinsamen Bundesausschuss, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

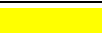
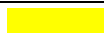
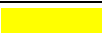
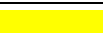
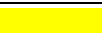
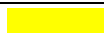
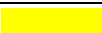
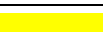
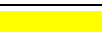
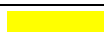
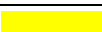
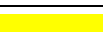
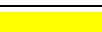
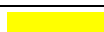
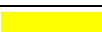
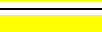
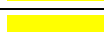
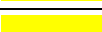
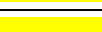
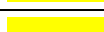
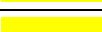
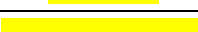
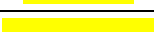
³⁸Obliczono na podstawie średniego kursu CAD z dnia 16.09.2026 r., <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu: 16.09.2026 r.)

³⁹Obliczono na podstawie średniego kursu EURO z dnia 16.09.2026 r., <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu: 16.09.2026 r.)

⁴⁰Obliczono na podstawie średniego kursu EURO z dnia 16.09.2026 r., <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> (data dostępu: 16.09.2026 r.)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. 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			
Belgia		Nie			
Bułgaria		Nie dotyczy			
Chorwacja		Nie dotyczy			
Cypr		Nie dotyczy			
Czechy		Nie dotyczy			
Dania		Nie			
Estonia		Nie dotyczy			
Finlandia		Nie			
Francja		Nie dotyczy			
Grecja		Nie dotyczy			
Hiszpania		Nie			
Holandia		Nie dotyczy			
Irlandia		Nie dotyczy			
Islandia		Nie dotyczy			
Liechtenstein		Nie			
Litwa		Nie dotyczy			
Luksemburg		Tak			
Łotwa		Nie dotyczy			
Malta		Nie dotyczy			
Niemcy		Tak			
Norwegia		Tak			
Portugalia		Nie dotyczy			
Rumunia		Nie dotyczy			
Słowacja		Nie dotyczy			
Słowenia		Nie dotyczy			
Szwajcaria		Nie			
Szwecja		Tak			
Węgry		Nie dotyczy			
Włochy		Nie dotyczy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, na dzień złożenia wniosku (31.03.2026 r.) lek Tevimbra w leczeniu NLPC jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (Austria, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwecja).

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna. Tislelizumab (Tevimbra) w I linii leczenia raka jamy nosowo-gardłowej. WERSJA 1.0, KRAKÓW, MARZEC 2026
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka jamy nosowo-gardłowej. WERSJA 2.0, KRAKÓW 2026
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego. Tislelizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka jamy nosowo-gardłowej. WERSJA 1.0, KRAKÓW 2026
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet. Tislelizumab (Tevimbra) w I linii leczenia raka jamy nosowo-gardłowej (NPC). WERSJA 1.0, KRAKÓW, MARZEC 2026
Odpowiedź na wymagania minimalne	Pismo z dnia 08.09.2026 r. dotyczące uzupełnień analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 31 lipca 2026 r. znak sprawy: OTOW.4131.8.2026 – lek Tevimbra.

Badania pierwotne i wtórne

RATIONALE-309

Yang 2026	Yang Y, Yen CJ, 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, Ma X, Leaw S, Zhang L, Fang W. 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. 2026 Apr 1;12(4):384-393. doi: 10.1001/jamaoncol.2026.0020. PMID: 41746630; PMCID: PMC12947082.
Yang 2024	Yang Y, Pan J, Chen N, Guo Y, Huang X, Wu Y, Leaw S, Bai F, Wang Y, Zhao N, Tang B, Barnes G. Effects of tislelizumab on health-related quality of life in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer. Head Neck. 2024 Sep;46(9):2301-2314. doi: 10.1002/hed.27785. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38671587.
Yang 2023	Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Yu Q, Wang S, Wang G, Lei F, Wen J, Yang K, Lin Z, Guo Y, Chen S, Huang X, Wu Y, Liang L, Chen C, Bai F, Ma X, Zhang Y, Leaw S, Zhang L, Fang W. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer Cell. 2023 Jun 12;41(6):1061-1072.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2023.04.014. Epub 2023 May 18. PMID: 37207654.
Yang 2022	Yang Y. et. al. RATIONALE-309: Effects of tislelizumab on health-related quality of life (HRQoL) in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (R/M NPC), https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.255

Badania wtórne, przeglądy systematyczne, inne źródła

Cai 2025	Cai T, Lin C, Li Q, Mo J, Zheng J and Zhou J (2025) Efficacy and safety of first-line treatments for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front. Immunol. 16:1485609. doi: 10.3389/fimmu.2025.1485609
Dai Wee Lee 2026	When Trial Context Shapes Value: Same Effect, Different Outcomes, ISPOR Asia Pacific Summit 2026 6-8 September, https://www.ispor.org/conferences-education/conferences/upcoming-conferences/isp-or-asia-pacific-summit-2026/program/program/presentation/ap-summit-2026/poster-session-1-6/when-trial-context-shapes-value-same-effect-different-outcomes (data dostępu: 23.09.2026 r.)
Han 2023	Han J, Zeng N, Tian K, Liu Z, She L, Wang Z, He J, Chen N. First-line immunotherapy combinations for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: An updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Head Neck. 2023 Sep;45(9):2246-2258. doi: 10.1002/hed.27452. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37435624.
He 2023	He D, Zhang Y, He S, Zhang Y, Dai K, Xu C, Huang Y. Predictive progression outcomes and risk stratification in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma who received first-line immunotherapy. Clin Transl Oncol. 2024 May;26(5):1209-1219. doi: 10.1007/s12094-023-03344-w. Epub 2023 Dec 9. Erratum in: Clin Transl Oncol. 2024 May;26(5):1280-1282. doi: 10.1007/s12094-024-03389-5. PMID: 38070050.
Manoharan 2026	Manoharan S, Ying Ying L. 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 Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2026 Jan;399(2):1987-1998. doi: 10.1007/s00210-025-04572-3. Epub 2025 Sep 15. PMID: 40952475; PMCID: PMC12901119.
Sun 2024	Sun H, Bu F, Li L, Zhang X, Xin X, Yan J, Huang T. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy as First-line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann Pharmacother. 2024 Apr;58(4):349-359. doi: 10.1177/10600280231188171. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37488978.
Qui 2025	Qiu L, Wei Q, Hu Y, Yuan J, Wu M, Li Y, Xu Y, Guan X, Cao Y, Pu J, Ding Z, Fei Y, Xu W, Zhou S. Efficacy, safety and cost-effectiveness of chemo-immunotherapy combinations for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an updated systematic review and cost-effectiveness analysis. Transl Cancer Res. 2025 Oct 31;14(10):7102-7118. doi: 10.21037/tcr-2025-415. Epub 2025 Oct 29. PMID: 41234878; PMCID: PMC12605106.
EMA EPAR Tevimbra	Assessment report Tevimbra International non-proprietary name: Tislelizumab Procedure No. EMEA/H/C/005919/II/0017, 22 May 2025 EMA/CHMP/194012/2025

Wytyczne kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2026	Reimbursement Recommendation Tislelizumab (Tevimbra). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0399-Tevimbra_FINAL_recommendation.pdf (data dostępu: 17.09.2026 r.)
--------------	---

G-BA 2026	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: rezidiertes oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom (NPC), Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1254/#english (data dostępu: 17.09.2026 r.)
IQWiG 2025	Tislelizumab (Nasopharynxkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.iqwig.de/download/a25-119_tislelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (data dostępu: 17.09.2026 r.)
NCCN 2.2026	NCCN. (2025) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (data dostępu: 21.09.2026)
NIO-PIB-NCCN 2025	NIO-PIB-NCCN (2025). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach głowy i szyi - adaptacja NCCN (02.2025).
SEOM-TTCC 2025	Domínguez A. R., Cirauqui B, Castaño A. G., et al., SEOM-TTCC clinical guideline for nasopharyngeal carcinoma (update 2025), Clinical and Translational Oncology (2026) 28:1151–1164.

Pozostałe publikacje

AE Keytruda 2020	Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza ekonomiczna, Warszawa, grudzień 2020. https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/AW/62_AW_OT.4231.19.2021_Keytruda_AE.pdf (data dostępu: 11.09.2026 r.)
Alberti 2025	Alberti A, Gurizzan C, Resteghini C, Trama A, Bernasconi A, Grisanti S, Zamparini M, Mohamad I, Linares Galiana I, Ozyar E, Franco P, Vecchio S, Bonomo P, Cirauqui B, El-Sherif M, i in. (2025) A multicenter retrospective analysis of recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer from non-endemic areas: Results in the pre-immunotherapy era. Eur J Cancer 229:115749.
Bei 2024	Bei W, Dong S, Liu G, et al. Efficacy and Safety of Re-Challenging PD-1 Inhibitors in Second-Line Treatment in Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Previously Treated with Chemotherapy and PD-1 Inhibitors. Cancer Management and Research. 2024;16:771-780. DOI: 10.2147/cmar.s460716. PMID: 39006377; PMCID: PMC11246650.
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes 8(1):50
Chen 2019	Chen L, Zhang Y, Lai S-Z, Li W-F, Hu W-H, Sun R, Liu L-Z, Zhang F, Peng H, Du X-J, Lin A-H, Sun Y, Ma J. (2019) 10-Year Results of Therapeutic Ratio by Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Two-Dimensional Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Oncologist 24(1):e38–e45.
Chen 2022	Chen Y-H, Luo S-D, Wu S-C, Wu C-N, Chiu T-J, Wang Y-M, Yang Y-H, Chen W-C. (2022) Clinical Characteristics and Predictive Outcomes of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma-A Linger Pitfall of the Long Latency. Cancers (Basel) 14(15):3795.
Chien 2019	Chien J-C, Huang C-Y, Hu Y-C, Chang K-C, Chang K-P, Kang B-H, Liu W-S. (2019) The treatment modalities and outcomes of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a retrospective cohort study in the modern era. Ther Radiol Oncol 3:25–25.
ChPL Tevimbra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.09.2026 r.)
ChPL Loqtorzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.09.2026 r.)
Jiang 2015	Jiang F, Jin T, Feng X-L, Jin Q-F, Chen X-Z. (2015) Long-term outcomes and failure patterns of patients with nasopharyngeal carcinoma staged by magnetic resonance imaging in intensity-modulated radiotherapy era: The Zhejiang Cancer Hospital's experience. J Cancer Res Ther 11 Suppl 2:C179-184.
Li 2024	Li Y, Huang Z, Zeng X, Pan Y, Wu L, Wang J, Chen R, Xie Y, Lai J, Lin D, Qiu S. (2024) Early recurrence as a pivotal event in nasopharyngeal carcinoma: identifying predictors and key molecular signals for survivors. Head Face Med 20(1):55.
Lin 2014	Lin S, Pan J, Han L, Guo Q, Hu C, Zong J, Zhang X, Lu JJ. (2014) Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin. Radiother Oncol 110(3):385–389.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 6(1):84.
Ng 2014	Ng WT, Lee MCH, Chang ATY, Chan OSH, Chan LLK, Cheung FY, Hung WM, Chan CCC, Lee AWM. (2014) The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. Oral Oncol 50(5):506–512.
Ng 2019	Ng W-T, Wong ECY, Cheung AKW, Chow JCH, Poon DMC, Lai JWY, Chiang C-L, Choi HCW, Chau T-C, Lee VHF, Lee AWM, Tam AHP, Au K-H. (2019) Patterns of care and treatment outcomes for local recurrence of NPC after definite IMRT-A study by the HKNPCSG. Head Neck 41(10):3661–3669.
Pei 2023	Pei Z, Xiao N, Yang P. (2023) Cost-effectiveness analysis of first-line tislelizumab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer. Front Pharmacol 14:1265784.
Setton 2016	Setton J, Han J, Kannarunimit D, Wu Y-R, Rosenberg SA, DeSelm C, Wolden SL, Jillian Tsai C, McBride SM, Riaz N, Lee NY. (2016) Long-term patterns of relapse and survival following definitive intensity-modulated radiotherapy for non-endemic nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol 53:67–73.

- Tang 2024** Tang Y, Xu Z, Ye Z, Li S, Zhou Q. (2024) Cost-effectiveness analysis of tislelizumab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of patients with metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma in China. *Head & Neck* 46(1):5–14.
- Tolley 2013** Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
- Wu 2014** Wu F, Wang R, Lu H, Wei B, Feng G, Li G, Liu M, Yan H, Zhu J, Zhang Y, Hu K. (2014) Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study. *Radiother Oncol* 112(1):106–111.
- Yen 2009** Ruoh-Fang Yen, Ming-Fang Yen, Ruey-Long Hong, Kai-Yuan Tzen, Chun-Ru Chien, Tony Hsiu-Hsi Chen, The Cost-utility Analysis of 18-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma, *Academic Radiology*, Volume 16, Issue 1, 2009, Pages 54-60, ISSN 1076-6332, <https://doi.org/10.1016/j.acra.2008.06.012>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633208004194>)
- Zhang 2023** Zhang J, Cai D, Hong S. (2023) Prevalence and prognosis of bone metastases in common solid cancers at initial diagnosis: a population-based study. *BMJ Open* 13(10):e069908.
- Zong 2015** Zong J, Lin S, Lin J, Tang L, Chen B, Zhang M, Zhang Y, Xu L, Chen Y, Xiao Y, Fang Y, Pan J. (2015) Impact of intensity-modulated radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma: Validation of the 7th edition AJCC staging system. *Oral Oncol* 51(3):254–259.

11. Załączniki

Opinie ekspertów klinicznych i stowarzyszeń pacjenckich

Tabela 43 Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Niezadowalające efekty leczenia w tej grupie chorych</i>
Proszę o analizę kwestii długości leczenia tislelizumabem w proponowanym programie lekowym oraz zajęcie stanowiska w tej sprawie, biorąc pod uwagę fakt, że toripalimab jest refundowany w PL od 1 lipca 2026 r. z ograniczeniem stosowania do 24 miesięcy. Czy zasadne byłoby wydłużenie czasu leczenia tislelizumabem powyżej 24 miesięcy, zgodnie z treścią ChPL?	<i>W badaniu RATIONALE-309 pacjenci kontynuowali leczenie Tislelizumabem do progresji lub niekontrolowanych toksyczności</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Wprowadzić lek immunologiczny do terapii w zaawansowanych, nawrotowych i przerzutowych nowotworach noso-gardła opierając się na wynikach badania RATIONALE-309</i>
Proszę o informację jaka jest mediana czasu przeżycia pacjentów dorosłych we wnioskowanym wskazaniu (z nawrotowym, niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym raku jamy nosowo-gardłowej) stosujących chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatinie zgodnie z Państwa doświadczeniem klinicznym?	<i>Ok. 6 m.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>W prawidłowo skonstruowanych kryteriach doboru w Programie Lekowym nie widzę jakichkolwiek możliwości nadużyć</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Z wyższą ekspresją PD-L1</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie mam zdania</i>
Inne uwagi	<i>Brak uwag</i>

Tabela 44 Opinia przedstawicieli stowarzyszeń pacjentów

Pytanie	Elżbieta Kozik Prezes Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>Pacjenci zwracają uwagę na objawy, które bezpośrednio wpływają na codzienną aktywność, i skarżą się na problemy z oddychaniem, utratę czy osłabienie węchu i smaku oraz trudności z mówieniem. Nie bez znaczenia pozostaje efekt zmian zewnętrznych, wyraźnie widoczne zniekształcenia i związane z tym problemy w kontaktach z innymi osobami oraz stan psychiczny pacjenta.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>W przypadku nowotworów, w tym raka jamy nosowo-gardłowej, problemem pozostaje rozpoznanie choroby na wczesnym etapie i uniknięcie zabiegu chirurgicznego. Obecnie pacjenci mają dostęp do kilku terapii w ramach programu lekowego B.56, co w połączeniu z innymi metodami leczenia stosowanymi w tym wskazaniu wydaje się być dobrą informacją dla pacjenta. Problemem, zwłaszcza w obecnej sytuacji finansowej NFZ i niektórych szpitali, jest zapewnienie faktycznego dostępu do ww. terapii, włączenie do programu lekowego i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia.</i>

Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Jako Stowarzyszenie Ruch Onkologiczny PARS niezmiennie apelujemy o utrzymanie wzrostu nakładów na ochronę zdrowia. Uważamy, że należy prowadzić szeroką kampanię informacyjną i aktywności świadomościowe, które zwiększą wiedzę na temat m.in. raka narządów głowy i szyi oraz objawów z nim związanych, co przyczyni się do zwiększenia wczesnego wykrycia nowotworu i lepszych rokowań dla pacjenta.</i>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<i>Pacjenci zawsze oczekują dostępu do najnowszych, dopuszczonych terapii. Mają nadzieję, opartą na dostępnych wynikach badań klinicznych oraz informacjach od swoich lekarzy specjalistów, na dalszą poprawę dotychczasowych efektów leczenia, zwiększenie szansy na wyleczenie, zmniejszenie skutków działań niepożądanych stosowanych dotychczas leków oraz poprawę jakości życia.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Niezmiennie wskazujemy na konieczność zmian w dotychczasowych przepisach dotyczących udostępniania nowych leków po wpisaniu ich na wykaz leków refundowanych. Niestety obecnie pacjenci czasami oczekują wiele miesięcy, zanim zakończone zostaną odpowiednie procedury NFZ, a nowa technologia umieszczona na wykazie leków refundowanych pozostaje dla nich nadal niedostępna. Wiemy, że prowadzone są prace nad zmianą tych zasad, i apelujemy o ich jak najszybsze wprowadzenie, co ułatwi faktyczne zastosowanie m.in. ocenianej technologii natychmiast po ogłoszeniu kolejnego wykazu leków refundowanych.</i>
Inne uwagi	<i>Stowarzyszenie Ruch Onkologiczny PARS docenia wysiłki podejmowane przez Ministra Zdrowia na rzecz zwiększania dostępności do nowych terapii, zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną, rekomendacjami towarzystw medycznych i opiniami ekspertów. Wyrażamy nadzieję, że oceniana obecnie technologia, tislelizumabum, znajdzie się w tej grupie i będzie dostępna bezpłatnie dla pacjentów w Polsce w ramach istniejącego 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)”.</i>

Tabela 45. Oszacowanie populacji w ocenianym wskazaniu wg ankietowanej ekspertki

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	Dorośli pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowo-gardłowej	Ok 15 000	Ok 13 000		KRN Onkologia Kliniczna pod re M. Krzakowskiego Szacunek własny
	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowo-gardłowej	Ok 300	Ok 200		KRN Onkologia Kliniczna pod re M. Krzakowskiego Szacunek własny
	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowo-gardłowej, spełniający kryteria kwalifikacji do projektu PL (część BL u chorych z nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10: C11))			Ok 80%	KRN Onkologia Kliniczna pod re M. Krzakowskiego Szacunek własny

Tabela 46. Technologie opcjonalne wg ankietowanej ekspertki

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej					
CHTH+RT	80%	40%			Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w now. złośliwych
CHTH	10%	10%	x		
RT	10%	10%			
Tislelizumab+GEM+DDP	0	40%		x	Badanie RATIONALE-309