Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Tevimbra (tislelizumab)

W ramach programu lekowego:

B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.10.2026

Data ukończenia: 20 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy BeOne Medicines Poland sp. z o.o.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem BeOne Medicines Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)[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 2025 r., poz. 907)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** BeOne Medicines Poland sp. Z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe (nie dotyczy).*
***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**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sharp & Dohme B.V., AstraZeneca AB, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, BeOne Medicines Poland sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)[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 2025 r., poz. 907)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Merck Sharp & Dohme B.V.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)[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 2025r., poz. 907)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy*

[1] podstawa prawna zakreśleń 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 2025 r., poz. 907)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AUC	pole pod krzywą (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	cisplatyna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
DUR	durwalumab
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. events-free survival)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Assocication)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEM	gemcytabina
GTIN	Global Trade Item Number
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICHT	immunochemioterapia
IT	immunoterapia
ITT	populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
KAR	karboplatyna
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. 2025, poz. 750)
MPR	główna odpowiedź patologiczna (ang. major pathological response)
MPZ	mapa potrzeb zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO / NIW	niwolumab
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PAC	paklitaksel
PBR	pembrolizumab
pCR	całkowita odpowiedz patologiczna (ang. pathological complete response)
PD-L1	ang. Programmed Death-Ligand 1

periop-DUR	durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym
periop-NIWO	niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym
periop-PBR	pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym
periop-ST	placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym
periop-TIS	tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym
PL	program lekowy
PMX	pemetreksed
PO	poziom odpłatności
PSM	dopasowanie na podstawie wyniku skłonności (ang. propensity score matching)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world evidence)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. s*erious adverse events)*
TEAE	zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. treatment emergent adverse evens)
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
TRAE	zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events)
TTDM	czas do wystąpienia przerzutów odległych (ang. time to distant metastasis)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 5
1. Informacje o wniosku ... 7
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 8
3. Problem decyzyjny ... 14
3.1. Technologia wnioskowana ... 14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę ... 17
4. Ocena analizy klinicznej ... 19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy ... 19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy ... 20
4.1.1.2. Ocena badań ... 23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 24
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 24
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 27
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 29
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 29
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy ... 29
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 30
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 30
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 30
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 31
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy ... 31
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 32
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 33
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 35
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 35
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy ... 35
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 35
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 36
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 36
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 36
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy ... 38
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 39
6.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 40

7. Uwagi do zapisu programu lekowego 41
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 42
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 43
10. Źródła 44

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	29.06.2026 r. PLR.4500.467.2026.11.DGO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
- Tevimbra, Tislelizumabum, Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720598340280.
- Wnioskowane wskazanie:

  Leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie w monoterapii po zabiegu chirurgicznym, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II-IIIA.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Grupa limitowa:

- 1349.0 Tislelizumab

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] PLN

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 (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol., w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II-IIIA, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)".

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tevimbra jest istotnie zawężone względem wskazania rejestracyjnego. Zgodnie z wnioskiem lek będzie dostępny w ramach programu lekowego i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje włączenie do istniejącej grupy limitowej 1349.0, Tislelizumab.

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Tevimbra, tislelizumab (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml) [PLN]

Wariant	Opakowanie	CZN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
bez RSS	10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml					bezpłatnie	0,00
z RSS						bezpłatnie	0,00

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

Problem zdrowotny

Rak płuca jest klasyfikowany pod kodem ICD-10: C34.

Ze względu na różnice w histologii wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: raka drobnokomórkowego (stanowi około 15% rozpoznań) oraz raka niedrobnokomórkowego (stanowi około 80% rozpoznań). Natomiast w obrębie NDRP wyróżnia się następujące podtypy: niepłaskonabłonkowy (około 50% przypadków), płaskonabłonkowy (około 40% przypadków) oraz rak płuca bez określonego podtypu (około 10% przypadków).

Spośród pacjentów z NDRP około 20% jest diagnozowanych w stadium możliwym do leczenia operacyjnego. Odsetek pacjentów z NDRP w stadiach II-IIIA wśród pacjentów poddanych resekcji wynosi około 48%.

Według danych raportowanych w GLOBCAN 2022 rak płuca jest czwartym najbardziej rozpowszechnionym nowotworem w Polsce, a 5-letnia chorobowość wynosiła prawie 39 tys. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) każdego roku rozpoznaje się w Polsce ponad 20 tys. nowych przypadków raka płuca. Biorąc pod uwagę zakładany na około 80% udział NDRP w ogólnej liczbie przypadków raka płuca można szacować, że w Polsce w 2023 NDRP rozpoznano u blisko 17 tys. osób. Opierając się na danych GLOBCAN w 2022 roku zmarło niemal 21 tys. osób, natomiast biorąc pod uwagę dane KRN w 2023 roku NDRP spowodował w Polsce prawie 18 tys. zgonów.

Rokowanie w NDRP wciąż jest niekorzystne, głównie ze względu na rozpoznawanie choroby w zaawansowanym stadium. Choroba przed długi czas może przebiegać bezobjawowo lub z niespecyficznymi objawami, co opóźnia diagnostykę i ogranicza możliwości leczenia.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię opcjonalną wskazał pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym. W ocenie Wnioskodawcy jest to technologia najbardziej zbliżona do ocenianej interwencji, ponieważ podobnie jak tislelizumab stanowi element strategii leczenia okołooperacyjnego obejmującej zarówno etap neoadjuwantowy, jak i adjuwantowy.

Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora niwolumabu stosowanego wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym. W wytycznych ESMO 2026 niwolumab w leczeniu wyłącznie neoadjuwantowym jest zalecany na tym samym poziomie, co pozostałe terapie w leczeniu okołooperacyjnym. W uzasadnieniu wskazano, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi ESMO 2026 decyzja o wyborze konkretnej strategii leczenia

obejmującej poszczególne etapy terapii, podejmowana jest przez lekarza przed podjęciem leczenia. Tym samym za właściwe komparatory Wnioskodawca przyjął wyłącznie technologie realizujące tę samą strategię terapeutyczną, co oceniana interwencja, tj. obejmujące zarówno etap leczenia neoadjuwantowego, jak i adjuwantowego. Wnioskodawca uznał zatem, że stosowanie niwolumabu wyłącznie przed zabiegiem nie stanowi bezpośredniej alternatywy dla tislelizumabu stosowanego w schemacie okołooperacyjnym.

Opinie ankietowanych ekspertów na temat uwzględnienia niwolumabu wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym jako komparatora nie były zgodne. Jeden ekspert wskazywał na zasadność uwzględnienia tego schematu jako komparatora, a pozostali byli zdania przeciwnego. Jednocześnie przedstawione przez niektórych ekspertów informacje dotyczące przepływu pacjentów między technologiami wskazują, że wprowadzenie tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym może prowadzić do zastąpienia niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym.

W trakcie procedowania wniosku zmianie uległ stan refundacyjny. Aktualnie refundacją objęte są również schematy okołooperacyjne obejmujące niwolumab oraz durwalumab stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym. Technologie te stanowią obecnie alternatywne opcje terapeutyczne dla tislelizumabu w ocenianej populacji.

W konsekwencji przedłożone analizy umożliwiają ocenę tislelizumabu względem pembrolizumabu, jednak nie pozwalają na ocenę technologii w porównaniu z wszystkimi aktualnie refundowanymi opcjami leczenia okołooperacyjnego. Brak uwzględnienia niwolumabu i durwalumabu stosowanych w schemacie neoadjuwantowym i adjuwantowym stanowi ograniczenie analiz z perspektywy aktualnej praktyki refundacyjnej. Jednocześnie Wnioskodawca słusznie wskazuje, iż technologie te nie stanowiły technologii opcjonalnych na dzień złożenia wniosku. W ramach uzupełnienia Wnioskodawca dodatkowo przedstawił

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania AWA wykorzystano opinie 3 ekspertów klinicznych, prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej), dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr hab. n. med. Joanny Streb (Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej).

Zarówno profesor Krzakowski jak i dr Streb wskazali jako aktualnie stosowane technologie o największej skuteczności pembrolizumab i durwalumab w leczeniu okołooperacyjnym.

Eksperci nie byli zgodni w kwestii doboru komparatorów.

Profesor Krzakowski wskazał, iż niwolumab stosowany wyłącznie w terapii neoadjuwantowej może być rozważany w pierwszej kolejności u pacjentów w stopniu zaawansowania II. Jednocześnie Profesor wskazał, iż pacjenci leczeni pembrolizumabem bądź durwalumabem w terapii okołooperacyjnej nie będą leczeni tislelizumabem po włączeniu do programu lekowego. Profesor nie uwzględnił niwolumabu w leczeniu okołooperacyjnym, gdyż wynika to z najpóźniejszego wprowadzenia do programu lekowego i związanego z tym marginalnego wykorzystania w klinicznej praktyce.

Dr Streb natomiast wskazała, że niwolumab stosowany wyłącznie neoadjuwantowo nie będzie stanowił komparatora dla tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym, wyjaśniając, że do zastosowania niwolumabu w połączeniu z chemioterapią wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym kwalifikowani są pacjenci z ekspresją PD-L1≥1%, natomiast przy zastosowaniu immunochemioterapii z zastosowaniem pembrolizumabu lub durwalumabu, w leczeniu okołooperacyjnym nie wymagają oceny ekspresji PD-L1. Dodatkowo dr Streb wskazała na zmiany w odsetkach pacjentów stosujących aktualnie dostępne technologie medyczne w postaci okołooperacyjnego pembrolizumabu, niwolumabu i durwalumabu oraz neoadjuwantowego niwolumabu na rzecz tislelizumabu po włączeniu do programu lekowego. Takie postępowanie Konsultantka tłumaczy, że w praktyce klinicznej część pacjentów kwalifikowanych obecnie do leczenia neoadjuwantowego niwolumabem może po objęciu refundacją tislelizumabu zostać zakwalifikowana do leczenia okołooperacyjnego. Dotyczyłoby to przede wszystkim chorych, u których zespół wielodyscyplinarny uzna za zasadne zastosowanie leczenia okołooperacyjnego w celu wydłużenia ekspozycji na immunoterapię oraz potencjalnego zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Jest to uzasadnienie niewielkiego zmniejszenia udziału terapii wyłącznie neoadjuwantowej na rzecz schematów okołooperacyjnych, w tym ocenianej technologii.

Dr Filipczyk-Cisarż ma podobne zdanie do dr Streb odnośnie neoadjuwantowego leczenia niwolumabem i argumentacja jest tożsama z powyższym. Konsultantka zauważa, że zarówno z leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem, niwolumabem i durwalumabem część pacjentów będzie leczona schematem okołooperacyjnym tislelizumabem.

Profesor Krzakowski wskazuje na niedostatecznie sprawną diagnostykę, szczególnie diagnostykę molekularną jako ograniczenie wobec obecnie dostępnych i stosowanych metod leczenia. W tej samej kwestii dr Streb wymienia jako ograniczenia: ryzyko nawrotu po resekcji, niezadowalające odsetki 5-letnich przeżyć (ok. 40-49%

dla stadium II oraz ok. 29% dla stadium III), część strategii obejmujących leczenie jedynie neoadjuwantowe bądź jedynie adjuwantowe oraz ograniczenia wynikające z ekspresji PD-L1.

Wymienianymi przez Konsultantów rozwiązaniami, które mogłyby poprawić sytuacje pacjentów z NDRP są m.in.: stworzenie sieci ośrodków kompetencji (Lung Cancer Units), szybsza diagnostyka molekularna i ekspresji PD-L1, centralizacja leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach torakochirurgicznych oraz ujednolicenie ścieżki kwalifikacji okołooperacyjnej.

Dr Streb zwróciła również uwagę na pacjentów, którzy nie będą mieli możliwości skorzystania ze stosowania tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym i są to pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, pacjenci, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, chorzy z istotnymi przeciwwskazaniami do immunoterapii oraz pacjenci z ciężkimi chorobami towarzyszącymi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu (Tevimbra) w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II-IIIA.

[redacted]

Badanie RWE

W badaniu Li 2025 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy periop-TIS i periop-PBR w zakresie MPR i pCR. Odsetek MPR wynosił 66,8% w obu grupach, natomiast pCR uzyskano u 43,1% pacjentów leczonych tislelizumabem i 40,3% leczonych pembrolizumabem. Dodatkowo nie stwierdzono różnicy w ORR: 58,3% w grupie periop-TIS oraz 66,7% w grupie periop-PBR.

Również nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS HR=1,43 [95% CI:0,59; 3,48], a dla EFS uzyskano wyniki HR=1,93 [95% CI: 0,96; 3,85].

Analiza bezpieczeństwa

[redacted]

[redacted]

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). W analizie przyjęto 66-tygodniowy horyzont czasowy. Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Koszty produktu Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w terapii neoadjuwantowej, a następnie tislelizumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym (periop-TIS) zostały zestawione z kosztami terapii alternatywnej: pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periop-PBR).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, iż stosowanie stosowanie leku Tevimbra (tislelizumab w schemacie periop-TIS) w miejsce pembrolizumabu w schemacie periop-PBR jest droższe o [redacted] w wariancie bez RSS oraz tańsze o [redacted] w wariancie z RSS.

Cena progowa leku Tevimbra wynosi [redacted]. Jest ona [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy w analizie wrażliwości, największy wpływ na (wyniki tylko dla wariantu z uwzględnieniem RSS):

[redacted]

Ograniczeniami AE są:

- w AKL w związku z czym wydaje się, że przyjęcie techniki minimalizacji kosztów w analizie ekonomicznej nie jest zasadne;
- komparatorem jaki uwzględnił Wnioskodawca jest schemat z okołooperacyjnym wykorzystaniem pembrolizumabu (periop-PBR). Zgodnie z treścią programu lekowego B.6. aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra, wytycznymi europejskimi ESMO 2026 oraz częścią opinii ekspertów klinicznych, którzy przekazali swoje opinie w toku prac nad AWA (prof. Krzakowski) za dodatkowy komparator należałoby rozważyć neoadjuwantowe zastosowanie niwolumabu. Należy zauważyć jednak, że eksperci nie byli w tym zakresie zgodni. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych nie włączył neoadj-NIWO jako komparatora, twierdząc, że w jego opinii nie jest to uzasadnione. Należy zauważyć, że podejście takie nie wpływa na zmianę wnioskowania dla porównania periop-TIS vs periop-PBR. Dodatkowo, po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra, objęto refundacją leki Opdivo (niwolumab) i Imfinzi (durwalumab), mogące być zastosowane okołooperacyjnie w resekcyjnym NDRP. Wnioskodawca odmówił aktualizacji AE i BIA w tym zakresie, podkreślając, że na dzień złożenia wniosku schematy te nie były finansowane ze środków publicznych;
- przeprowadzenie obliczeń przy założeniu czasu trwania terapii zdefiniowanego na podstawie wyników badania RATIONALE-315. Czas trwania terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej może odbiegać od przyjętego w obliczeniach;
- określenie składu chemioterapii opartej o związki platyny stosowanej w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z tislelizumabem i w skojarzeniu z pembrolizumabem na podstawie danych z badań rejestracyjnych dla immunoterapii (RATIONALE-315 dla tislelizumabu i KEYNOTE-671 dla pembrolizumabu). Ze względu na relatywnie niewielkie koszty chemioterapii w porównaniu z kosztami immunoterapii, nie przeprowadzono dodatkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem innych schematów chemioterapii opartej o związki platyny niż stosowane w badaniach. Jednocześnie przeprowadzono analizę wrażliwości przy założeniu takich samych schematów chemioterapii w ramieniu periop-TIS i periop-PBR;
- po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra opublikowano dodatkowe wyniki badania KEYNOTE-671 sugerujące skuteczność pembrolizumabu wyższą niż założono w analizach Wnioskodawcy. Niemniej jednak nie ma wyników dla tislelizumabu w analogicznym okresie obserwacji, co uniemożliwia porównanie wyników w dłuższym okresie obserwacji dla obu tych technologii.

W związku z nieuwzględnieniem w AE Wnioskodawcy potencjalnego komparatora jakim jest terapia neoadjuwantowa niwolumabem (neoadj-NIW) oraz z rozpoczęciem refundacji leków Opdivo (niwolumab) oraz Imfinzi (durwalumab) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP: periop-NIWO i periop-DUR (Obwieszczenie MZ, które weszło w życie po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra), analitycy Agencji zdecydowali się na obliczenie i zestawienie kosztów wszystkich tych terapii. Porównywano koszt samej immunoterapii przy założeniu maksymalnych dawek i ilości cykli możliwych w każdym schemacie. W wariancie bez RSS koszt periop-TIS wynosi ok. (droższy od niego jest tylko koszt periop-DUR, . Natomiast w wariancie z RSS koszt periop-TIS jest najwyższy z porównywanych i wynosi ok. .

Analitycy Agencji przeprowadzili również dodatkowe oszacowanie uwzględniające pełną wartość RSS dla pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda). Zgodnie z oszacowaniami Analityków stosowanie leku Tevimbra (w schemacie periop-TIS) w miejsce periop-PBR wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wariancie bez RSS (w analizie podstawowej przedstawionej przez Wnioskodawcę) i oszczędnościami dla płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS (w analizie podstawowej przedstawionej przez Wnioskodawcę). Przeprowadzone oszacowania nie wiązały się ze zmianą wnioskowania.

Zgodnie z powyższym, progowa cena zbytu netto leku Tevimbra w analizie podstawowej wynosi: . Wnioskowanie pozostaje niezmienione: jest ona

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego wskazują na:

- wzrost wydatków w wariancie bez RSS o 13,22 mln PLN w 1. i 48,22 mln PLN w 2. roku refundacji

- zmniejszenie wydatków w wariancie z RSS o [redacted] w 1. i [redacted] w 2. roku refundacji.

Wyniki w wariancie minimalnym (mniejszy udział TIS w rynku) na zmniejszenie oszczędności inkrementalnych z perspektywy NFZ względem wariantu podstawowego o [redacted] w 1. i 2 roku, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego na wzrost o [redacted] w 1. i [redacted] 2. roku analizy.

Ponadto, Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testował alternatywne wartości kluczowych parametrów, przy czym największy wpływ miało wykorzystanie danych MPZ oraz maksymalnego odsetka pacjentów z NDRP z badania (wzrost oszczędności o [redacted]) oraz przyjęcie alternatywnego odsetka pacjentów leczonych w kolejnych cyklach na podstawie czasu do wystąpienia EFS (zmniejszenie oszczędności o [redacted]

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji w analizie wpływu na budżet oszacowali wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu obecnie zaimplementowanego RSS dla pembrolizumabu (Keytruda) jako komparatora: przy braku uwzględnienia RSS dla tislelizumabu obserwuje się wzrost kosztów o [redacted] w 1. i [redacted] w 2. roku, natomiast z RSS spadek kosztów o [redacted] w 1. oraz [redacted] w 2 roku.

Zidentyfikowano parametry mające największy wpływ na niepewność analiz:

- nieuwzględnienie wszystkich dostępnych komparatorów obecnych w dniu złożenia wniosku (niwolumab w schemacie neoadjuwantowym), przy czym ankietowani przez Agencję eksperci nie są zgodni co do zasadności uwzględnienia NIWO w schemacie neoadjuwantowym. Wytyczne ESMO wskazują tę terapię jako równoważną ze schematami TIS, DUR, PEM oraz NIWO w schematach okołooperacyjnych. Dodatkowo po dacie złożenia wniosku do refundacji włączono NIWO oraz DUR w schemacie neoadjuwantowym + adjuwantowym, co pogłębia niepewność dotyczącą kształtowania się przyszłych udziałów TIS. Należy mieć na uwadze, że zmiana udziałów nie spowoduje zmiany wnioskowania względem PEM, a jedynie może wpłynąć na wysokość oszczędności w porównaniu z tym schematem;
- niejasność wyboru źródła danych do oszacowania populacji pacjentów na kilku etapach obliczeń (m.in. Mapa Potrzeb Zdrowotnych vs Krajowy Rejestr Nowotworów);
- wykorzystanie innych schematów chemioterapii (w tym gemcytabiny) dla PEM i dla TIS. W wariancie podstawowym wykorzystano dane z badań rejestracyjnych, co skutkowało naliczeniem dwukrotnie wyższych kosztów podania chemioterapii dla znaczącej grupy pacjentów stosujących PEM. Należy mieć na uwadze, iż w analizie wrażliwości wykorzystano wariant, w którym zarówno dla TIS jak i dla PEM stosowano te same leki w ramach chemioterapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną: G-BA 2025. W dokumencie oceniano tislelizumab stosowany okołooperacyjnie u pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu. Jako komparatory wskazano schematy oparte na niwolumabie w leczeniu adjuwantowym oraz na pembrolizumabie w leczeniu okołooperacyjnym.

W ocenie G-BA nie przedstawiono odpowiednich danych umożliwiających porównanie tislelizumabu z komparatorami. W związku z brakiem odpowiednich dowodów klinicznych uznano, że dodatkowa korzyść terapeutyczna tislelizumabu nie została wykazana, Tevimbra uzyskała pozytywną decyzję refundacyjną.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tevimbra, Tislelizumabum, Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 08720598340280
Kod ATC	L01FF09
Droga podania	Dożylne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II-IIIA, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r. Numery pozwoleń do dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1758/001-002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • **Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu.** • Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 (≥50% komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono: • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub • NDRP z przerzutami. 2 Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatyną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono: • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub • NDRP z przerzutami. • Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapie celowane przed podaniem tislelizumabu. Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) • Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z etopozydem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca. Gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego • Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynie, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (G/GEJ) HER-2-ujemnym, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z wynikiem dodatnim w obszarze guza (ang. Tumor Area Positivity score, TAP) ≥ 5% Rak płaskonablonkowy przełyku • Produkt leczniczy Tevimbra, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym OSCC, wykazującym wynik TAP na poziomie ≥ 5% • Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub OSCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Rak jamy nosowo-gardłowej • 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 dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Tevimbra

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) PTOK.pl - Strona główna | ptok.pl
- European Society for Medical Oncology (ESMO) European Society For Medical Oncology | ESMO
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) National Comprehensive Cancer Network - Home
- National Institute for Health and Care Excellence Homepage | NICE

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.09.2026 r., wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2024 r.

U pacjentów z NDRP w stopniach zaawansowania I-II i u wybranych pacjentów ze stopniem zaawansowania III leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego. Wybór okołooperacyjnego leczenia systemowego w resekcyjnym NDRP w stopniu II-III jest uzależniony m.in. od charakterystyki molekularnej nowotworu, w tym obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK, a także od występowania przeciwwskazań do poszczególnych metod leczenia. U pacjentów bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK, którzy nie mają przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii, dostępne strategie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych obejmują:

- leczenie neoadjuwantowe połączone z chemioterapią, a następnie leczenie adjuwantowe,
- tylko leczenie neoadjuwantowe poprzedzające operację,
- tylko leczenie adjuwantowe, które następuje po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym.

Należy zaznaczyć, że wytyczne PTOK zostały opublikowane w sierpniu 2025 r., czyli krótko po rejestracji tislelizumabu przez EMA w analizowanym wskazaniu, która miała miejsce w lipcu tego samego roku. Bliskość obu dat może wyjaśnić nieuwzględnienie tislelizumabu w polskich wytycznych. Z kolei brak rekomendacji dotyczących stosowania tislelizumabu w wytycznych amerykańskich NCCN może wynikać z braku rejestracji tego leku w analizowanym wskazaniu przez FDA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska) *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłaszają konflikt interesów* *Źródło finansowania:* Brak.	**Wytyczne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach klatki piersiowej** Postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania I-II i IIIA (z cechą N1) jest resekcja miąższu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia (klasa I, poziom A). U chorych w stopniach zaawansowania II i III kwalifikujących się wyjściowo do leczenia operacyjnego należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej lub przed- i pooperacyjnej immunochemioterapii (klasa I, poziom A). U chorych w stopniach zaawansowania od II do IIIA z ekspresją PD-L1 ≥ 50% leczeniem z wyboru jest pooperacyjne leczenie atezolizumabem przez 12 miesięcy (I, A). Decyzję o ewentualnym zastosowaniu okołooperacyjnej IT i ICHT należy podjąć w zespole wielospecjalistycznym z udziałem chirurga klatki piersiowej. Rekomendacje w wytycznych nie wymieniają konkretnych leków, ale zostały wspomniane badania dla: • neoadjuwantowego leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów w stadium IB-IIIA, • neoadjuwantowego leczenia pemrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie samym pembrolizumabem w leczeniu adjuwantowym u pacjentów w stadium II-III, • neoadjuwantowego leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie samym niwolumabem w leczeniu adjuwantowym u pacjentów w stadium II-III, • neoadjuwantowego leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie samym durwalumabem w leczeniu adjuwantowym u pacjentów w stadium II-III, • adjuwantowego leczenia pembrolizumabem po wcześniejszej chemioterapii u pacjentów w stadium IB-IIIA. *Poziom dowodów i siła rekomendacji:*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Klasa I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym do borem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją *Klasa II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)* *Klasa III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych* *Klasa IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów* *Poziom A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej* *Poziom B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej* *Poziom C - Wskazania określane indywidualni*
ESMO 2026 (Europa) *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłaszają konflikt interesów* *Źródło finansowania:* Brak.	**Wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej w zakresie diagnostyki, leczenia i obserwacji po leczeniu: wczesny i miejscowo zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca** Optymalna sekwencja leczenia systemowego (neoadjuwantowe, okołooperacyjne lub adjuwantowe) powinna zostać określona przez multidyscyplinarny zespół przed podjęciem decyzji terapeutycznej, z uwzględnieniem co najmniej oceny biomarkerów EGFR, ALK i PD-L1 (klasa V, poziom A). Neoadjuwantowa lub okołooperacyjna chemioterapia w skojarzeniu z inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych jest zalecana w resekcyjnym NDRP w stopniu II-III bez zmian molekularnych EGFR lub ALK (klasa I, poziom A). Zalecane opcje obejmują: • neoadjuwantowy niwolumab z chemioterapią oparta na pochodnych platyny (klasa I, poziom A). Leczenie zatwierdzone przez FDA, a przez EMA dla ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1%, • neoadjuwantowy pembrolizumab z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowy pembrolizumab (klasa I, poziom A), • neoadjuwantowy durwalumab z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowy durwalumab (klasa I, poziom A), • neoadjuwantowy niwolumab z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowy niwolumab (klasa I, poziom A). Leczenie zatwierdzone przez FDA, a przez EMA dla ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych ≥1%, • neoadjuwantowy tislelizumab z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie adjuwantowy tislelizumab (klasa I, poziom A). Leczenie zatwierdzone przez EMA, niezatwierdzone przez FDA. *Poziom dowodów i siła rekomendacji:* *Klasa I – Dowody z co najmniej jednego dużego, dobrze zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego (RCT) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań RCT bez istotnej heterogeniczności* *Klasa II – Dowody z małych badań RCT, dużych RCT z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego lub metaanaliz badań wykazujących heterogeniczność* *Klasa III – Dowody z prospektywnych badań kohortowych* *Klasa IV – Dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych* *Klasa V – Dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów* *Poziom A – Silne dowody na skuteczność oraz istotna korzyść kliniczna* *Poziom B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale ograniczona korzyść kliniczna. Postępowanie jest zasadniczo zalecane.* *Poziom C – Niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przewyższa jednoznacznie ryzyka/wad. Postępowanie opcjonalne* *Poziom D – Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystny wynik. Postępowanie zasadniczo niezalecane* *Poziom E – Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystny wynik. Postępowanie nie jest zalecane*
NCCN 2026 wersja 8 (USA) *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłaszają konflikt interesów* *Źródło finansowania:* *Brak*	**Wytyczne praktyki klinicznej: niedrobnokomórkowy rak płuca** U pacjentów w stopniu IB-IIIA oraz IIIB (T2-T3, N2b; T4, N2) należy ocenić możliwość zastosowania neoadjuwantowego i/lub adjuwantowego leczenia systemowego, uwzględniając wyniki badań biomarkerów (status PD-L1, mutacje EGFR, fuzje genów ALK i RET) oraz inne czynniki kliniczne i molekularne (kategoria 2A). Zasadniczo okołooperacyjne leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (*ang. immune checkpoint inhibitors, ICI*) powinno być prowadzone z zastosowaniem jednego schematu, a zmiana stosowanego ICI nie jest zalecana (kategoria 2A) Neoadjuwantowe i adjuwantowe leczenie u pacjentów kwalifikujących się do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych U pacjentów z guzami ≥4 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych należy ocenić możliwość zastosowania następujących opcji leczenia: • niwolumab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, z możliwością kontynuacji po zabiegu chirurgicznym niwolumabu w monoterapii jako leczenia adjuwantowego u pacjentów bez stwierdzonych mutacji EGFR ani fuzji genu ALK (kategoria 1) • pembrolizumab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na cisplatynie, a następnie po zabiegu chirurgicznym, kontynuacja pembrolizumabu w monoterapii jako leczenia adjuwantowego (kategoria 1) • durwalumabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie, po zabiegu chirurgicznym, kontynuacja durwalumabu w monoterapii jako leczenia adjuwantowego u pacjentów bez stwierdzonych mutacji EGFR ani fuzji genu ALK (kategoria 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Adjuwantowe leczenie u pacjentów kwalifikujących się do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) • atezolizumab u pacjentów z NDRP w stopniu IB-IIIA oraz IIIB (T2-T3, N2b; T4, N2), z guzem ≥4 cm lub zajęciem węzłów chłonnych, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię adjuwantową, z ekspresją PD-L1 ≥1% oraz bez stwierdzonych mutacji EGFR ani fuzji genu ALK (kategoria 1) • pembrolizumab: - przez okres do 1 roku u pacjentów z NDRP w stopniu IB-IIIA oraz IIIB (T2-T3, N2b; T4, N2), z guzem ≥4 cm lub zajęciem węzłów chłonnych, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię adjuwantową, z ekspresją PD-L1 ≥1% oraz bez stwierdzonych mutacji EGFR ani fuzji genu ALK (kategoria 1). Korzyść u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% pozostaje niejasna - przez okres do 39 tygodni u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem (kategoria 1) Neoadjuwantowe leczenie u pacjentów kwalifikujących się do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) • durwalumab u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię w skojarzeniu z durwalumabem oraz bez stwierdzonych mutacji EGFR ani fuzji genu ALK (kategoria 1) • niwolumab u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię w skojarzeniu z niwolumabem oraz bez stwierdzonych mutacji EGFR ani fuzji genu ALK (kategoria 1) *Kategoria dowodów:* *Kategoria 1 – na podstawie dowodów naukowych wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie kliniczne fazy III lub wysokiej jakości, wiarygodne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa* *Kategoria 2A – na podstawie dowodów naukowych niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa* *Kategoria 2B – na podstawie dowodów naukowych niższej jakości istnieje konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa* *Kategoria 3 – niezależnie od poziomu dostępnych dowodów występuje istotna rozbieżność stanowisk członków panelu NCCN co do tego, czy dana interwencja jest właściwa*
NICE 2024 (Wielka Brytania) *Konflikt interesów:* *Brak informacji.* *Źródło finansowania:* *Brak informacji.*	**Wytyczne NICE dotyczące raka płuca: diagnostyka i leczenie** Okołooperacyjne systemowe leczenie przeciwnowotworowe potencjalnie resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca: Leczenie neoadjuwantowe • niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią jest zalecany jako jedna z opcji leczenia neoadjuwantowego u pacjentów z resekcyjnym NDRP (guz o średnicy co najmniej 4 cm lub zajęcie węzłów chłonnych) Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe • durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest zalecany jako jedna z opcji leczenia neoadjuwantowego, a następnie kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u pacjentów z resekcyjnym NDRP (guz o średnicy co najmniej 4 cm lub zajęcie węzłów chłonnych), bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK • pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest zalecany jako jedna z opcji leczenia neoadjuwantowego, a następnie kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u pacjentów z resekcyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu choroby *Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano.*

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena Agencji
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym	TAK	„Wnioskowana interwencja obejmuje łączącą ze sobą terapie neo- i adjuwantową. Co istotne, autorzy wytycznych praktyki klinicznej podkreślają fakt, że przed rozpoczęciem leczenia lekarze podejmują decyzję o konkretnej strategii leczenia, w tym o wyborze zakresu i etapów leczenia okołooperacyjnego.”	Wybór zasadny, niepełny.

Wnioskodawca jako technologię opcjonalną wskazał pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym. W ocenie Wnioskodawcy jest to technologia najbardziej zbliżona do ocenianej interwencji, ponieważ podobnie jak tislelizumab stanowi element strategii leczenia okołooperacyjnego obejmującej zarówno etap neoadjuwantowy, jak i adjuwantowy.

Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora niwolumabu stosowanego wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w wytycznych ESMO 2026 niwolumab w leczeniu wyłącznie neoadjuwantowym jest zalecany na tym samym poziomie, co pozostałe terapie w leczeniu okołooperacyjnym. W uzasadnieniu Wnioskodawcy wskazano, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi ESMO 2026 decyzja o wyborze konkretnej strategii leczenia obejmującej poszczególne etapy terapii, podejmowana jest przez lekarza przed podjęciem leczenia. Tym samym za właściwe komparatory Wnioskodawca uznał wyłącznie technologie realizujące tę samą strategię terapeutyczną, co oceniana interwencja, tj. obejmujące zarówno etap leczenia neoadjuwantowego, jak i adjuwantowego. Wnioskodawca argumentował, że stosowanie niwolumabu wyłącznie przed zabiegiem nie stanowi bezpośredniej alternatywy dla tislelizumabu stosowanego w schemacie okołooperacyjnym.

Opinie ankietowanych ekspertów na temat uwzględnienia niwolumabu wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym jako komparatora nie były zgodne. Jeden ekspert wskazywał na zasadność uwzględnienia tego schematu jako komparatora, a pozostali byli zdania przeciwnego. Jednocześnie przedstawione przez niektórych ekspertów informacje dotyczące przepływu pacjentów między technologiami wskazują, że wprowadzenie tislelizumabu w leczeniu okołooperacyjnym może prowadzić do zastąpienia niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym.

W trakcie procedowania wniosku zmianie uległ stan refundacyjny. Aktualnie refundacją objęte są również schematy okołooperacyjne obejmujące niwolumab oraz durwalumab stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym. Technologie te stanowią obecnie alternatywne opcje terapeutyczne dla tislelizumabu w ocenianej populacji.

W konsekwencji przedłożone analizy umożliwiają ocenę tislelizumabu względem pembrolizumabu, jednak nie pozwalają na ocenę technologii w porównaniu z wszystkimi aktualnie refundowanymi opcjami leczenia okołooperacyjnego. Brak uwzględnienia niwolumabu i durwalumabu stosowanych w schemacie neoadjuwantowym i adjuwantowym stanowi ograniczenie analiz z perspektywy aktualnej praktyki refundacyjnej. Jednocześnie Wnioskodawca słusznie wskazuje, iż technologie te nie stanową technologii opcjonalnych na dzień złożenia wniosku. W ramach uzupełnienia Wnioskodawca dodatkowo przedstawił

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

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy byłą ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II-IIIA spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II i IIIA spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.	Pacjenci leczeni w ramach zaawansowanego NDRP.	Brak uwag.
Interwencja	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.	Niezgodne z założeniami.	Nieuwzględnienie niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • przeżycie całkowite (OS), • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR), • główna odpowiedź patologiczna (MPR) • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) • przeżycie wolne od choroby (DFS) • czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. Jakość życia pacjentów.	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag.
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne, • porównania pośrednie.	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • Opisy pojedynczych przypadków, • Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie pierwotne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny, a następnie leczenia adjuwantowego tislelizumabem w monoterapii, w porównaniu z neoadjuwantowym placebo skojarzonym z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny i adjuwantowym placebo u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIA: badanie RATIONALE-315.
- 1 badanie retrospektywne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu i pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium IIA-IIIB: badanie Li 2025.
- 1 badanie pierwotne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie leczenia adjuwantowego pembrolizumabem w monoterapii, w porównaniu z neoadjuwantowym placebo skojarzonym z chemioterapią i adjuwantowym placebo u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIB: badanie Keynote-671 ( ).

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RATIONALE-315 Wang 2025 *Źródło finansowania:* *BeOne Medicines*	Typ badania: faza III, randomizowane (1:1), wieloośrodkowe (50 ośrodków w Chinach), podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, populacja ITT ang. *intention-to-treat*. Typ hipotezy: superiority. Interwencje: w grupie periop-TIS pacjenci otrzymali: • faza neoadjuwantowa: 3-4 cykle leczenia, każdy cykl trwał 3 tygodnie: - TIS w dawce 200 mg Q3W, w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z CTH: - CIS w dawce 75 mg/m^2 pc. lub KAR w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PAC w dawce 175 mg/m^2 pc. (płaskonabłonkowy NDRP) lub - CIS w dawce 75 mg/m^2 pc. lub KAR w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PMX w dawce 500 mg/m^2 pc. (niepłaskonabłonkowy NDRP) • faza adjuwantowa: max. 8 cykli leczenia, każdy cykl trwał 6 tygodni - TIS w dawce 400 mg Q6W, w 1. dniu cyklu grupa kontrolna periop-ST: • faza neoadjuwantowa: 3-4 cykle leczenia, każdy trwał 3 tygodnie:	Kryteria włączenia: • Wiek ≥ 18 lat; • Potwierdzony histologicznie NDRP w stadium II lub IIIA (wg 8. edycji AJCC/UICC), w tym guzy T4 > 7 cm; dopuszczalna histologia mieszana; • Dostarczenie tkanki nowotworowej (archiwalnej lub z nowej biopsji) do oznaczenia statusu PD-L1 i innych biomarkerów; • Zmiana lita lub półlita w TK (brak zmian o charakterze wyłącznie „mlecznego szkła”); • Potwierdzona resekcyjność guza (R0) przez torakochirurga; • Badania czynności płuc w ciągu 6 miesięcy od planowanej resekcji oraz powtórnie podczas badań przesiewowych; • Wydolność krążeniowo oddechowa pozwalająca na operację z intencją wyleczenia; • Obecność mierzalnej choroby zgodnie z RECIST v1.1; • Możliwość stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny (brak ubytku słuchu przy cisplatynie); • Stan sprawności ECOG 0-1; Kryteria wyłączenia:	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • główna odpowiedź patologiczna (MPR) Drugorzędowe punkty końcowe: • przeżycie całkowite (OS), • całkowita odpowiedz patologiczna (pCR), • przeżycie wolne od choroby (DFS), • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) • czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM), • bezpieczeństwo, • jakość życia pacjentów.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	-PLC Q3W, w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z CTH: -CIS w dawce 75 mg/m^2 pc. lub KAR w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PAC w dawce 175 mg/m^2 pc. (płaskonabłonkowy NDRP) lub - CIS w dawce 75 mg/m^2 pc. lub KAR w dawce AUC 5 mg/ml/min oraz PMX w dawce 500 mg/m^2 pc. (niepłaskonabłonkowy NDRP) • faza adjuwantowa: max. 8 cykli leczenia, każdy trwał 6 tygodni - PLC Q6W, w 1. dniu cyklu. <u>Mediana czasu obserwacji:</u> • 1: mediana okresu obserwacji: 16,8 miesiąca, data odcięcia danych 20.02.2023 r. (analiza końcowa dla MPR i pCR), • 2: mediana okresu obserwacji (IQR): 22 miesiące (15,5 – 28,0), data odcięcia danych: 21.08.2023 r. IA dla EFS i OS), • 3: mediana okresu obserwacji (IQR): 38,5 miesiąca (27,4 – 45,2), data odcięcia danych: 7.03.2025 r.	• Jakiekolwiek wcześniejsze leczenie obecnego raka płuca (chemioterapia, radioterapia); • Wcześniejsze stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-CTLA-4); • Rozpoznanie wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego (LCNEC); • Znana mutacja EGFR lub translokacja ALK (dla histologii niepłaskonabłonkowej wymagana dokumentacja statusu wild-type); • Choroba miejscowo zaawansowana nieresekcyjna lub stadium przerzutowe (IV). Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego choroby u pacjentów z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia w tomografii komputerowej w celu wykluczenia stadium IIIB/C wymagane są próbki węzłów chłonnych śródpiersia; • Aktywne choroby autoimmunologiczne lub ich historia z ryzykiem nawrotu (wyjątki: cukrzyca typu I, kontrolowana niedoczynność tarczycy, celiakia); • Niekontrolowana cukrzyca lub istotne zaburzenia elektrolitowe/hipoalbuminemia ≤14 dni przed randomizacją; • Historia śródmiąższowej choroby płuc, nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub zwłóknienia płuc; • Schorzenia sercowo-naczyniowe: zawał serca, niewydolność serca (NYHA III/IV), udar lub arytmia komorowa (≥ stopień 2) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; zatorowość płucna ≤ 28 dni przed; <u>Liczba pacjentów:</u> • periop-TIS: 226; • periop-ST: 227.	
KEYNOTE-671 Spicer 2024 *<u>Źródło finansowania:</u>* *Merck Sharp & Dohme LLC*	<u>Typ badania:</u> Faza III, randomizowane (1:1), wieloośrodkowe (189 ośrodków), globalne, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> superiority. <u>Interwencje:</u> W grupie periop-PBR pacjenci otrzymali: • faza neoadjuwantowa: 4 cykle leczenia, każdy cykl trwał 3 tygodnie: - PBR w dawce 200 mg Q3W w skojarzeniu z CHT: - CIS w dawce 75 mg/m^2 z GEM w dawce 1 000 mg/m^2 w 1. i 8. dniu każdego 3-tyodniowego cyklu (płaskonabłonkowy NDRP) lub - CIS w dawce 75 mg/m^2 z PMX w dawce 500 mg/m^2 Q3W (niepłaskonabłonkowy NDRP)	<u>Kryteria włączenia:</u> • Wiek ≥ 18 lat; • Wcześniej nieleczeni pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie, NDRP w stadium II, IIIA lub IIIB (N2). • Dostępność bloczków tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) do przekazania do badania. W przypadku braku dostępności bloczków wymagane jest dostarczenie niebarwionych preparatów mikroskopowych do centralnej oceny ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). • Stan sprawności 0–1 według skali ECOG w okresie 10 dni przed randomizacją. • Prawidłowa/wystarczająca wydolność narządowa. <u>Kryteria wyłączenia:</u> • NDRP zlokalizowany w bruździe górnej płuca, wielkokomórkowy rak	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • przeżycie całkowite (OS) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Główna odpowiedź patologiczna (MPR) • całkowita odpowiedz patologiczna (pCR), • zmiana GHS/QoL wg EORTC QLQ-C30 w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej, • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	• faza adjuwantowa: max. 13 cykli leczenia, każdy cykl trwał 3 tygodnie: - PBR w dawce 200 mg Q3W Grupa kontrolna periop-ST: • faza neoadjuwantowa: 4 cykle leczenia, każdy trwał 3 tygodnie: - PLC Q3W w skojarzeniu z CTH: - CIS w dawce 75 mg/m^2 z GEM w dawce 1 000 mg/m^2 w 1. i 8. dniu każdego 3-tyodniowego cyklu (płaskonabłonkowy NDRP) lub - CIS w dawce 75 mg/m^2 z PMX w dawce 500 mg/m^2 Q3W (niepłaskonabłonkowy NDRP) • faza adjuwantowa: max. 13 cykli leczenia, każdy trwał 3 tygodnie: - PLC Q3W <u>Mediana czasu obserwacji:</u> • 36,6 miesiąca (27,6 – 47,8).	neuroendokrynny lub nowotwór sarkomatoidalny; • nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc wymagające terapii steroidami obecnie lub w wywiadzie; • aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego; • przebyte allogeniczne przeszczepienie tkanek lub narządu litego; • ciężka nadwrażliwość (≥3. stopnia) na pembrolizumab, stosowane chemioterapeutyki lub ich substancje pomocnicze; • aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat; • wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1, PD-L1, PD-L2 lub lekami ukierunkowanymi na inne blokujące receptory limfocytów T; • wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe z powodu aktualnego nowotworu; • radioterapia w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • dodatkowy nowotwór złośliwy ulegający progresji lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat. <u>Liczba pacjentów:</u> • periop-PBR: 397; periop-ST: 400.	
Li 2025 <u>Źródło finansowania:</u> *Shaanxi Provincial Department of Science and Technology* *oraz* *National Natural Science Foundation of China*	<u>Typ badania:</u> jednoośrodkowe (w Chinach), retrospektywne badanie kohortowe, obserwacyjne, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, z zastosowaniem PSM, ang. *propensity score matching* <u>Typ hipotezy:</u> nie podano. <u>Okres obserwacji:</u> • 34,4 miesiąca (24,2 – 42,7) w grupie periop-TIS, • 35,9 miesiąca (25,3 – 48,2) w grupie periop-PBR. <u>Interwencje:</u> W grupie TIS pacjenci otrzymali: • leczenie neoadjuwantowe: 3-4 cykle leczenia, każdy cykl trwał 3 tygodnie - TIS w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z CTH: - nab-PAC w skojarzeniu z pochodną platyny (płaskonabłonkowy NDRP) lub - PMS w skojarzeniu z pochodną platyny (gruczolakorak) • leczenie adjuwantowe -TIS (nie podano informacji o dawce, liczby cykli i trwania każdego cyklu)	<u>Kryteria włączenia:</u> • Wiek ≥18 lat; • Potwierdzone patologicznie resekcyjne stadium IIA–IIIB NDRP (wg 8. edycji AJCC); • ECOG 0–1; • Co najmniej jedna mierzalna zmiana stwierdzona przed leczeniem zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; • Ukończenie zaplanowanego leczenia neoadjuwantową chemioimmunoterapią i poddanie się resekcji; • Dostępne dane dotyczące pooperacyjnych danych histopatologicznych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na guzy pierwotne lub zmiany w węzłach chłonnych; • Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego; • Niekontrolowane ciężkie choroby współistniejące lub choroby układowe; • Brak resekcji pomimo zastosowania neoadjuwantowej chemioimmunoterapii;	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> • całkowita odpowiedz patologiczna (pCR), <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • główna odpowiedź patologiczna (MPR) • odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	W grupie pacjentów PBR pacjenci otrzymywali: • leczenie neoadjuwantowe - PBR w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z CTH: - nab-PAC w skojarzeniu z pochodną platyny (płaskonabłonkowy NDRP) lub - PMS w skojarzeniu z pochodną platyny (gruczolakorak) • leczenie adjuwantowe: - PBR (nie podano informacji o dawce, liczby cykli i trwania każdego cyklu).	• Mutacje EGFR, ALK, ROS1, RET lub inne, kwalifikujące do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. <u>Liczba pacjentów:</u> • Periop-TIS: -przed dopasowaniem populacji (PSM): 75; - po dopasowaniu populacji (PSM): 72. • Periop-PBR: - przed dopasowaniem populacji (PSM): 170; - po dopasowaniu populacji (PSM): 72.	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.1 oraz 6 AKL Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazie PubMed dnia 18.09.2026 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.5) przez The Cochrane. Badanie RATIONALE-315 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu.

Natomiast ocenę wiarygodności badania obserwacyjnego dotyczącego efektywności rzeczywistej Wnioskodawca przeprowadził z zastosowaniem w skali NOS (ang. The Newcastle-Ottawa Scale). Badanie Li 2025 oceniano na 7 na 9 możliwych do zdobycia punktów.

Szczegółowy opis oceny badań znajduje się w rozdziale 2.4. oraz w aneksie B AKL Wnioskodawcy.

Główne ograniczenia badań wg Wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem w badaniu RATIONALE-315 jest fakt, że włączano chorych w stopniu zaawansowania II-IIIA, natomiast w badaniu KEYNOTE-671 (badanie dotyczące skuteczności pembrolizumabu) ten stopień zaawansowania był rozszerzony do stadium IIIB (około 16% pacjentów). Różnica ta może wpływać na wyniki leczenia.

Kolejnym z ograniczeń dotyczących badania RATIONALE-315 jest fakt, iż obejmowało ono wyłącznie pacjentów pochodzenia azjatyckiego, co może stanowić ograniczenie w zakresie bezpośredniego odniesienia wyników do pacjentów leczonych na terenie Polski. Wnioskodawca podaje jako argumentację, że w raporcie EMA dotyczącym wnioskowanego produktu leczniczego nie wskazano, aby przeprowadzone badanie wyłącznie w populacji azjatyckiej stanowiło istotne źródło niepewności. Dodatkowo Wnioskodawca powołuje się na badanie Passaglia 2025, w których wyniki sugerowały, że wyniki badań RATIONALE-315 są zbliżone do wartości prognozowanych dla europejskiej populacji pacjentów z NDRP.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Dodatkowym ograniczeniem w badaniu KEYNOTE-671 jest brak dostępności wyników dotyczących głównej odpowiedzi patologicznej (MPR) oraz całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) w podziale na pacjentów w stadium II i IIIA, a badanie RATIONALE-315 zawężone jest tylko do pacjentów w tym stadium choroby. Ogranicza to możliwość bezpośredniego odniesienia wyników dotyczących MPR i pCR [redacted]. W AKL przedstawiono wyniki porównania z szerszą populacją z ramienia PBR (tj. również pacjentów w stadium IIIB, ok 16%).

Odnotowano różnice w porównywanych badaniach względem typu histologicznego pacjentów. W badaniu RATIONALE-315 pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym obejmował ponad 70% wszystkich pacjentów, natomiast w badaniu KEYNOTE-671 obejmował 43%. Przyczyniło się to do uwzględnienia tego czynnika jako kryterium stratyfikacji podczas randomizacji w obu badaniach oraz do doboru leczenia w fazie neoadjuwantowej. W obu badaniach w fazie neoadjuwantowej stosowano chemioterapię opartą na związkach platyny, jednakże schematy te nie były jednakowe. W badaniu RATIONALE-315 stosowano cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu

z paklitakselem w raku płaskonabłonkowym, a w raku niepłaskonabłonkowym stosowano w skojarzeniu z pemetreksedem i trwała 3-4 cykle natomiast w badaniu KEYNOTE-671 stosowano wyłącznie cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną (płaskonabłonkowy) lub z pemetreksedem (niepłaskonabłonkowy), a leczenie obejmowało 4 cykle.

Kolejną różnicą pomiędzy dwoma badaniami było to, że w badaniu z tislelizumabem obowiązkowe było oznaczenie mutacji EGFR u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, a pacjentów z potwierdzonymi mutacjami wykluczano. W badaniu z pembrolizumabem niewielu pacjentów dopuszczono z mutacjami EGFR, a większość uczestników przyjęta do badania miała nieznany status tych zmian.

Dodatkowo wystąpiły różnice w definicji przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). W badaniu RATIONALE-315 definiowano EFS jako czas od randomizacji do progresji choroby poprzedzającej operację, wznowę miejscową lub odległą oraz zgon, natomiast w badaniu KEYNOTE-671 dodatkowo wskazano nieresekcyjność nowotworu w czasie planowanej operacji.

Należy wskazać, że w trakcie prac nad AWA pojawiły się najbardziej aktualne dane z badania KEYNOTE-671. W związku z dłuższym okresem obserwacji i potwierdzeniem utrzymania się korzyści klinicznej pembrolizumabu. Nieuwzględnienie aktualnych danych z badania KEYNOTE-671 może zatem stanowić dodatkowe źródło niepewności oszacowania skuteczności interwencji.

W badaniu Li 2025 nie opisano dawkowania, ilości cykli oraz długości trwania każdego z nich w leczeniu adjuwantowym zarówno w grupie periop-TIS i periop-PBR, co utrudnia ocenę i porównanie leczenia. Co ważne, przydział do grup periop-TIS bądź periop-PBR zależał od dostępności leku, zasad obowiązujących w ośrodku, ubezpieczenia oraz decyzji lekarza i pacjenta, stąd na początku badania była duża nierównomierność w liczebności obu grup: 75 pacjentów otrzymywało tislelizumab, a 170 pembrolizumab. Po zastosowaniu metody dopasowania (PSM) analizowane grupy obejmowały po 72 pacjentów. Pozwoliło to na zmniejszenie ryzyka zakłócenia wyników, jednakże nie eliminuje to wpływu niezamierzonych czynników zakłócających.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Głównym ograniczeniem analizy AKL jest brak bezpośredniego porównania terapii periop-TIS z periop-PBR. Wartości HR uzyskane dla EFS są zbliżone w badaniu RATIONALE-315 i KEYNOTE-671, jednakże nie stanowi to dowodu na równoważną skuteczność obu technologii. Dodatkowo różnica w odsetkach odpowiedzi patologicznej, zarówno MPR oraz pCR, może wynikać z odmiennej struktury histologicznej, geograficznej oraz zastosowanych schematów chemioterapii.

W badaniu Li 2025 nie wykazano istotnie statystycznie różnic, jednakże brak istotności statystycznej nie jest równoznaczny z równoważnością terapii.

Dodatkowo w wynikach dotyczących głównej odpowiedzi patologicznej (MPR) w badaniu Li 2025 odsetek pacjentów wynosił 67% leczonych tislelizumabem, a jest to o 11% więcej niż wśród pacjentów będących w grupie periop-TIS w badaniu RATIONALE-315. Różnica ta może wynikać z różnicy w definicji MPR, która w badaniu RWE była mniej restrykcyjna.

W obu badaniach są szerokie przedziały ufności, co wskazuje na niską precyzję oszacowań. Tym samym należy z ostrożnością wnioskować na temat skuteczności ocenianej technologii względem komparatora.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	Mediana obserwacji periop-TIS vs periop-PBR (miesiące)	HR (95% CI)	
		Periop-TIS vs periop-ST	Periop-PBR vs periop-ST
EFS	38,5 vs 36,6	0,58 [0,43; 0,79]	0,59 [0,46; 0,72]
OS		0,65 [0,45; 0,93]	0,72 [0,56; 0,93]

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe .

Punkt końcowy	Mediana obserwacji periop-TIS vs periop-PBR (miesiące)	OR (95% CI)	
		periop-TIS vs periop-ST	periop-PBR vs periop-ST
MPR	16,8 vs 24	7,34 [4,70; 11,71]	3,52 [2,44; 5,19]
pCR		11,55 [6,34; 22,32]	5,41 [3,16; 9,86]

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej (RWE)

W badaniu Li 2025 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy periop-TIS i periop-PBR w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń, zarówno przed jak i po dopasowaniu populacji metodą PSM. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności, porównanie periop-TIS vs periop-PBR, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w badaniu Li 2025.

Punkt końcowy	Etap porównania	Periop-TIS vs periop-PBR	
		HR [95% CI]	Wartość p
OS	Przed dopasowaniem do populacji (PSM)	1,53 [0,70; 3,35]	0,28
	Po dopasowaniu do populacji (PSM)	1,43 [0,59; 3,48]	0,42
EFS	Przed dopasowaniem do populacji (PSM)	1,74 [0,92; 3,27]	0,08
	Po dopasowaniu do populacji (PSM)	1,93 [0,96; 3,85]	0,059

Również w przypadku pozostałych punktów końcowych tj. głównej odpowiedzi patologicznej oraz całkowitej odpowiedzi patologicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią periop-TIS oraz periop-PBR. Wyniki po zastosowaniu PSM pozostają zasadniczo spójne z analizą przed dopasowaniem i nie wskazują na przewagę periop-TIS nad periop-PBR w zakresie MPR oraz pCR. Wyniki przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe, porównanie periop-TIS vs periop-PBR w badaniu Li 2025.

Punkt końcowy	TIS n/N (%)	PBR n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
Przed dopasowaniem populacji (PSM)				
MPR	50/75 (68%)	116/170 (68%)	1,074 [0,602; 1,916]	0,81
pCR	32/75 (43%)	81/170 (48%)	1,223 [0,707; 2,115]	0,47
Po dopasowaniu populacji PSM				
MPR	48/72 (67%)	48/72 (67%)	1,000 [0,5; 2]	> 0,99
pCR	31/72 (43%)	29/72 (40%)	1,121 [0,578; 2,175]	0,74

W zakresie odpowiedzi na całe leczenie okołooperacyjne nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy periop-TIS a periop-PBR. Odsetek odpowiedzi był liczbowo niższy w grupie periop-TIS niż perop-PBR zarówno przed PSM jak i po. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedź na całe leczenie okołooperacyjne, porównanie periop-TIS vs periop-PBR w badaniu Li 2025.

Punkt końcowy	Etap porównania	TIS n/N (%)	PBR n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
ORR	Przed dopasowaniem populacji (PSM)	44/75 (59%)	112/170 (66%)	1,361 [0,778; 2,378]	0,28
	Po dopasowaniu populacji (PSM)	42/72 (58%)	48/72 (67%)	0,700 [0,355; 1,379]	0,30

Wnioskodawca przedstawił również , w którym oceniano skuteczność periop-TIS względem aktualnych technologii objętych refundacją po dacie złożenia wniosku wraz z analizami.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie badania RATIONALE-315 oraz KEYNOTE-671. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 5.1.5 oraz 5.2.4 AKL Wnioskodawcy.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane

Okres obserwacji [miesiące] Periop-TIS vs periop-PBR	Punkt końcowy	OR [95% CI]	
		periop-TIS vs periop-ST	Periop-PBR vs periop-ST
41,6 vs 36,6	TRAE ≥3. st.	1,32 [0,88; 1,99]	1,36 [1,02; 1,80]
41,6 vs 36,6	SAE ≥3. st. uznane za związane z leczeniem	1,90 [1,07; 3,46]	1,33 [0,91; 1,94]
41,6 vs 36,6	TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	1,44 [0,82; 2,58]	2,86 [1,73; 4,97]

Wśród pacjentów leczonych periop-TIS najczęściej zgłaszanymi TRAE ≥3. stopnia były zmniejszenie liczby neutrofilów (62%), zmniejszenie liczby leukocytów (17%) oraz niedokrwistość (5%).

W grupie pacjentów stosujących periop-PBR najczęściej raportowano TRAE 3–4 stopnia: zmniejszenie liczby neutrofilów (21%), niedokrwistość (7%) i zmniejszenie liczby leukocytów (5%) (tabela 15).

Tabela 15. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dotyczących TRAE ≥3. stopnia raportowane dla periop-TIS vs periop-PBR w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Periop-TIS (%) RATIONALE-315 mOB: 38,5 miesiąca	Periop-PBR (%) KEYNOTE-671 mOB: 25,2 miesiąca
Zmniejszenie liczby neutrofilów	139 / 226 (62)	82 / 396 (21)
Zmniejszenie liczby leukocytów	38 / 226 (17)	21 / 396 (5)
Niedokrwistość	11 / 226 (5)	29 / 396 (7)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	5 / 226 (2)	20 / 396 (5)
Wysypka	4 / 226 (2)	3 / 396 (1)
Wzrost poziomu ALT	2 / 226 (1)	5 / 396 (1)
Wzrost poziomu AST	2 / 226 (1)	Brak informacji
Niedoczynność tarczycy	2 / 226 (1)	Brak informacji
Zmęczenie	2 / 226 (1)	4 / 396 (1)
Łysienie	1/ 226 (<1)	Brak informacji
Nudności	1 / 226 (<1)	7 / 396 (2)
Zmniejszony apetyt	1 / 226 (<1)	5 / 396 (1)
Ból stawów	1 / 226 (<1)	Brak informacji
Hiponatremia	1 / 226 (<1)	Brak informacji
Wymioty	0 / 226 (0)	4 / 396 (1)
Astenia	Brak informacji	4 / 396 (1)
Biegunka	Brak informacji	3 / 396 (1)
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	0 / 226 (0)	3 / 396 (1)
Zaparcia	0 / 226 (0)	3 / 396 (1)

Wnioskodawca przedstawił również , w którym oceniano bezpieczeństwo periop-TIS względem aktualnych technologii objętych refundacją po dacie złożenia wniosku wraz z analizami.

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania II-IIIA spełniający kryteria kwalifikacji wg wnioskowanych zmian w programie lekowym B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

Porównywane interwencje

Tislelizumab (produkt leczniczy Tevimbra) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periop-TIS) w porównaniu do pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periop-PBR).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 66-tygodniowy horyzont czasowy.

Model

Model został przygotowany w programie MS Excel oraz przystosowany do warunków polskich, uwzględniono cykle trwające 3 tygodnie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej. Wnioskodawca wskazał, że

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków w schemacie neoadjuwantowym;
- koszty leków w schemacie adjuwantowym;
- koszty podania leku;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty zabiegu chirurgicznego.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 3.6 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Nie dotyczy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej [PLN]

Parametr	periop-TIS	periop-PBR	Koszt inkrementalny
bez RSS			
ŁĄCZNIE			
W tym, m.in.:			
koszt immunochemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej			
koszt chemioterapii			
koszt podania			
koszt monitorowania			
z RSS			
ŁĄCZNIE			
W tym, m.in.:			
koszt immunochemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej			
koszt chemioterapii			
koszt podania			
koszt monitorowania			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie leku Tevimbra (tislelizumab w schemacie periop-TIS) w miejsce pembrolizumabu w schemacie periop-PBR jest droższe o w wariancie bez RSS oraz tańsze o w wariancie z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości ocenianej technologii względem komparatora w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Cena progowa leku Tevimbra wynosi . Jest ona

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej ta beli.

Tabela 18. Oszacowania ceny progowej [PLN]

Tevimbra (1 fiolka, 100 mg/m10 ml) – wariant ceny	bez RSS	z RSS
Proponowana cena zbytu netto		
Proponowana cena hurtowa brutto		
Progowa cena zbytu netto		

Tevimbra (1 fiolka, 100 mg/m10 ml) – wariant ceny	bez RSS	z RSS
Progowa cena zbytu netto – najniższa uzyskana w analizie wrażliwości (scenariusz uwzględniający maksymalny koszt pełnej terapii bez uwzględnienia dyskontynuacji leczenia)		

* cena zbytu netto wyliczona przez analityków Agencji na podstawie zaproponowanego RSS (tj.)

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE Wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości wybranych parametrów oraz kilka alternatywnych założeń modelowych. Ze względu na przyjętą technikę analityczną (CMA) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, największy wpływ na:

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Komparatorem jaki uwzględnił Wnioskodawca jest schemat z okołooperacyjnym wykorzystaniem pembrolizumabu (periop-PBR). Zgodnie z treścią programu lekowego B.6 aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra, wytycznymi europejskimi ESMO 2026 oraz częścią opinii ekspertów klinicznych, którzy przekazali swoje opinie w toku prac nad AWA (prof. Krzakowski) za dodatkowy komparator należałoby rozważyć neoadjuwantowe zastosowanie niwolumabu. Należy zauważyć, że eksperci nie byli w tym zakresie zgodni. Dodatkowo, po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra, objęto refundacją leki Opdivo (niwolumab) i Imfinzi (durwalumab), mogące być zastosowane okołooperacyjnie w resekcyjnym NDRP.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Jak uzasadnił Wnioskodawca, ze względu na fakt, że
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocena skuteczności została oparta na danych zidentyfikowanych w oparciu o przegląd systematyczny oraz
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Przez wzgląd na wybraną technikę analityczną (CMA) brano pod uwagę jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W związku z horyzontem czasowym przekraczającym rok, uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analiza została przeprowadzona techniką CMA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości wybranych parametrów oraz kilka alternatywnych założeń modelowych. Ze względu na przyjętą technikę analityczną (CMA) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów, które wpływałyby na możliwość powtórzenia obliczeń.

Nie było możliwości przeprowadzenia walidacji konwergencji, ponieważ Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych dla periop-TIS stosowanego w populacji docelowej nie zidentyfikował żadnej publikacji. Walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona mając na uwadze technikę analityczną (CMA), jaką przyjęto w AE.

Ograniczeniami AE wskazanymi przez Wnioskodawcę są:

- przeprowadzenie obliczeń przy założeniu czasu trwania terapii zdefiniowanego na podstawie wyników badania RATIONALE-315. Czas trwania terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej może odbiegać od przyjętego w obliczeniach;
- określenie składu chemioterapii opartej o związki platyny stosowanej w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z tislelizumabem i w skojarzeniu z pembrolizumabem na podstawie danych z badań rejestracyjnych dla immunoterapii (RATIONALE-315 dla tislelizumabu i KEYNOTE-671 dla pembrolizumabu). Ze względu na relatywnie niewielkie koszty chemioterapii w porównaniu z kosztami immunoterapii, nie przeprowadzono dodatkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem innych schematów chemioterapii opartej o związki platyny niż stosowane w badaniach. Jednocześnie przeprowadzono analizę wrażliwości przy założeniu takich samych schematów chemioterapii w ramieniu periop-TIS i periop-PBR.

Dodatkowe ograniczenia AE zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- w AKL w związku z czym wydaje się, że przyjęcie techniki minimalizacji kosztów w analizie ekonomicznej nie jest zasadne;
- komparatorem jaki uwzględnił Wnioskodawca jest schemat z okołooperacyjnym wykorzystaniem pembrolizumabu (periop-PBR). Zgodnie z treścią programu lekowego B.6 aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra, wytycznymi europejskimi ESMO 2026 oraz częścią opinii ekspertów klinicznych, którzy przekazali swoje opinie w toku prac nad AWA (prof. Krzakowski) za dodatkowy komparator należałoby rozważyć neoadjuwantowe zastosowanie niwolumabu. Należy zauważyć jednak, że eksperci nie byli w tym zakresie zgodni. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych nie włączył neoadj-NIWO jako komparatora, twierdząc, że w jego opinii nie jest to uzasadnione. Należy zauważyć, że podejście takie nie wpływa na zmianę wnioskowania dla porównania periop-TIS vs periop-PBR. Dodatkowo, po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra, objęto refundacją

leki Opdivo (niwolumab) i Imfinzi (durwalumab), mogące być zastosowane okołooperacyjnie w resekcyjnym NDRP. Wnioskodawca odmówił aktualizacji AE i BIA w tym zakresie, podkreślając, że na dzień złożenia wniosku schematy te nie były finansowane ze środków publicznych;

- po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra opublikowano dodatkowe wyniki badania KEYNOTE-671 sugerujące skuteczność pembrolizumabu wyższą niż założono w analizach Wnioskodawcy. Niemniej jednak nie ma wyników dla tislelizumabu w analogicznym okresie obserwacji, co uniemożliwia porównanie wyników w dłuższym okresie obserwacji dla obu tych technologii.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieuwzględnieniem w AE Wnioskodawcy potencjalnego komparatora jakim jest terapia neoadjuwantowa niwolumabem (neoadj-NIWO) oraz z rozpoczęciem refundacji leków Opdivo (niwolumab) oraz Imfinzi (durwalumab) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego NDRP: periop-NIWO i periop-DUR (Obwieszczenie MZ, które weszło w życie po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Tevimbra), analitycy Agencji zdecydowali się na obliczenie i zestawienie kosztów wszystkich tych terapii. Porównywano koszt samej immunoterapii przy założeniu maksymalnych dawek i ilości cykli możliwych w każdym schemacie. W wariancie bez RSS koszt periop-TIS wynosi ok. [redacted] (droższy od niego jest tylko koszt periop-DUR, [redacted]. Natomiast w wariancie z RSS koszt periop-TIS jest najwyższy z porównywanych i wynosi ok. [redacted].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zestawienie kosztów terapii dla ocenianej interwencji i komparatorów z aktualnego programu lekowego B.6 [PLN]

Schemat	Koszt immunoterapii bez RSS	Koszt immunoterapii z RSS
periop-TIS	[redacted]	[redacted]
periop-PBR	[redacted]	[redacted]
periop-NIWO	[redacted]	[redacted]
periop-DUR*	[redacted]	[redacted]
neoadj-NIWO	[redacted]	[redacted]

* w przypadku durwalumabu przyjęto, że do realizacji dawkowania w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, tj. 1 500 mg będą wykorzystywane jedynie opakowania zawierające 500 mg substancji czynnej (3 fiolki po 500 mg) z pominięciem opakowania zawierającego 120 mg substancji czynnej (12,5 fiolki po 120 mg). Wydaje się, że jego zastosowanie w programie lekowym będzie ograniczone do podawania go w monoterapii pacjentom z miejscowo zaawansowanym NDRP ważących mniej niż 30 kg (u tych pacjentów dawka obliczana jest na kg m.c.)

Analitycy Agencji przeprowadzili również dodatkowe oszacowanie uwzględniające pełną wartość RSS dla pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda). Zgodnie z oszacowaniami Analityków stosowanie leku Tevimbra (w schemacie periop-TIS) w miejsce periop-PBR wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wariancie bez RSS ([redacted] w analizie podstawowej przedstawionej przez Wnioskodawcę) i oszczędnościami dla płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS ([redacted] w analizie podstawowej przedstawionej przez Wnioskodawcę). Przeprowadzone oszacowania nie wiązały się ze zmianą wnioskowania.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej po uwzględnieniu pełnej wartości RSS dla leku Keytruda [PLN]

Parametr	periop-TIS	periop-PBR	Koszt inkrementalny
bez RSS			
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym, m.in.: koszt immunochemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS			
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	periop-TIS	periop-PBR	Koszt inkrementalny
W tym, m.in.: koszt immunochemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z powyższym, progowa cena zbytu netto leku Tevimbra w analizie podstawowej wynosi: [redacted]. Wnioskowanie pozostaje niezmienione: jest ona [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy. Za pierwszy rok analizy przyjęto 1 stycznia 2027.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z założeniem, iż lek Tevimbra będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C34) oraz B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) przyjęto włączenie do istniejącej grupy limitowej 1349.0 Tislelizumab. Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy. Cykl terapii neoadjuwantowej TIS wynosi 3 tygodnie oraz 6 tygodni w terapii adjuwantowej, przy czym długość cyklu w modelu wynosiła 3 tygodnie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze stopniem zaawansowania II i IIIA spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Do oszacowania wielkości populacji wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), Map Potrzeb Zdrowotnych, NFZ (Otwarte Dane), danych literaturowych odnalezionych w ramach przeglądu zleceń dotyczących wniosków refundacyjnych dla leków stosowanych w raku płuca na stronie AOTMiT oraz badania ankietowego przeprowadzone w analizie wpływu na budżet dla tislelizumabu w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył stopniowe zwiększanie udziałów w rynku w przypadku objęcia leku refundacją, tj. 25% pacjentów zacznie stosować ocenianą technologię w 1. roku analizy oraz 50% pacjentów w 2. roku – przejęcie rynku od pembrolizumabu – spadnie do 75% w 1. i 50% w 2. roku.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty zabiegu chirurgicznego. Wnioskodawca odstąpił od włączenia kosztów zdarzeń niepożądanych, uznając je za nieróżnicujące.

W analizie podstawowej Wnioskodawca założył, iż rozkład pacjentów stosujących PBR wynosi 96,3% przyjmujących lek w dawce 200 mg co 3 tygodnie oraz 3,7% w dawce 400 mg co 6 tygodni (zgodnie z badaniem KEYNOTE). Wariant co 6-tygodniowy generuje niższe koszty ze względu na mniej wizyt. Jednakże, należy mieć na uwadze, że w wariancie podstawowym Wnioskodawca przyjął zgodnie z badaniem rejestracyjnym dla PBR, iż część pacjentów będzie stosować gemcytabinę, co wiąże się z częstszymi wizytami ambulatoryjnymi ze względu na dwukrotnie częstszy schemat podania chemioterapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min-max)	II rok (zakres min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	12*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Lek Tevimbra wszedł do refundacji od stycznia 2026 r. Mimo, iż jest obecnie stosowany w ramach programu lekowego B.58. nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, ponieważ nie obserwuje się jeszcze stabilizacji odsetka pacjentów.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	13,22	48,22		

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ, będzie wiązało się:

- oszczędnościami w wariancie z RSS w 1. roku oraz w 2. roku analizy;
- zwiększeniem kosztów w wariancie bez RSS 13,22 mln PLN w 1. roku oraz 48,22 mln PLN w 2. roku analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę dla alternatywnych scenariuszy:

- parametry dotyczące udziałów leków:
  - wariant minimalny analizy;
  - wariant maksymalny analizy;
- parametry populacyjne:
  - liczba pacjentów z populacji docelowej;
- parametry dotyczące udziałów leków:
- pozostałe parametry:

- odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach;
- dawkowanie PBR;
- rozkład chemioterapii dla schematu neoadjuwantowego PBR.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki AWB w wariantach skrajnych z RSS z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN]

Wariant		Wydatki [PLN]	
		I rok	II rok
Podstawowy			
Alternatywny udział TIS w rynku	Minimalny (TIS 12,5% w I i 25% w II roku)		
	Maksymalny (TIS 50% w I i 75% w II roku)		
Alternatywna liczebność populacji	Dane KRN + średni ważony odsetek pacjentów z NDRP z badań		
	Dane MPZ + maksymalny odsetek pacjentów z NDRP z badań		
Alternatywny odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach	Na podstawie czasu do wystąpienia EFS		
Dawkowanie PBR	100% pacjentów stosuje PBR w dawce 400 mg		
	100% pacjentów stosuje PBR w dawce 200 mg		
Alternatywny rozkład chemioterapii w terapii neoadjuwantowej dla PBR	Rozkład chemioterapii stosowany w RATIONALE-315		

Wyniki analizy wrażliwości z RSS wskazują w wariancie minimalnym (mniejszy udział TIS w rynku: 12,5% w 1. I 25% w 2. roku) na zmniejszenie oszczędności inkrementalnych z perspektywy NFZ względem wariantu podstawowego o w 1. i 2 roku, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego (większy udział TIS w rynku: 50% w 1. i 75% w 2. roku) na wzrost o ok. w 1. i 2. roku analizy.

Ponadto, Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testował alternatywne wartości kluczowych parametrów, przy czym największy wpływ miało wykorzystanie danych MPZ oraz maksymalnego odsetka pacjentów z NDRP z badania (wzrost oszczędności o) oraz przyjęcie alternatywnego odsetka pacjentów leczonych w kolejnych cyklach na podstawie czasu do wystąpienia EFS (zmniejszenie oszczędności o

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 25. 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?	**NIE**	W analizie podstawowej wykorzystano dane z Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ), uzasadniając ten wybór „większą kompletnością" względem danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Nie przedstawiono argumentów ani danych potwierdzających przewagę MPZ nad KRN. W dokumencie od Wnioskodawcy wskazano, możliwy wpływ pandemii COVID-19 na rozbieżności pomiędzy danymi z KRN w 2020 r. oraz MPZ w latach 2020-2021. Na tej podstawie wykorzystano średnią z MPZ z lat 2015-2019. Jednocześnie autorzy zauważyli, że dane KRN z lat 2021-2023 wykazują stabilizację. W AWB Wnioskodawcy nie wyjaśniono, dlaczego dane nie zostały wykorzystane w wariancie podstawowym, pomimo iż są to nowsze dane, natomiast użyto ich w obliczeniach w analizie wrażliwości. Dodatkowe wątpliwości dotyczą przyjętych założeń epidemiologicznych. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do resekcji określono na podstawie wypowiedzi prof. Orłowskiego przytoczonej przez portal ZwrotnikRaka. Wskazano, iż jest to najnowsze dostępne źródło, przy czym nie wyjaśniono na jakiej podstawie uznano je za bardziej wiarygodne niż dane przedstawione w raportach Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016 oraz Misja Rak Płuca 2024-2034. Do oszacowania odsetka chorych z ECOG 0-1 wykorzystano dane z publikacji Mojsak 2023, obejmującej pacjentów kierowanych do diagnostyki guza płuca, a więc populację szerszą niż w PL B.6. Wykorzystano dane z publikacji Kowalski 2024, w której to podano odsetki przeprowadzonej diagnostyki dla łącznie pacjentów we wszystkich stadiach zaawansowania guza płuca, zamiast wartości dla stadiów II-III. Wybór ten uzasadniono wzrostem znaczenia diagnostyki molekularnej względem okresu, którego dotyczyło badanie, jednak nie przedstawiono danych potwierdzających skalę tej zmiany.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Wnioskodawca oparł przejęcie udziałów rynku na podstawie rozkładu stosowania PBR i NIWO w PL B.59 – określono, iż jest to równomierny rozkład pacjentów. Jednakże, obecnie w PL B.6 we wnioskowanym wskazaniu stosowane są okołooperacyjnie PBR, NIWO, DUR oraz w schemacie neoadjuwantowym NIWO. Terapia neoadjuwantowym NIWO była obecna w PL na dzień złożenia wniosku, przy czym nie została uwzględniona jako komparator. Eksperci nie są zgodni, czy schemat ten powinien zostać uznany za technologię alternatywną, natomiast wytyczne ESMO 2026 pozycjonują wszystkie 5 terapii na tym samym poziomie zaleceń. Pozostałe interwencje nie były dostępne na dzień złożenia wniosku, jednak należy mieć na uwadze, że ich refundacja prawdopodobnie istotnie wpłynie na udziały w rynku TIS.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	**TAK**	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	Wnioskodawca zadeklarował dostarczenie [redacted] w 1. roku refundacji oraz [redacted] w 2. roku refundacji. Zadeklarowane we wniosku refundacyjnym dostawy są identyczne (1. rok) lub zbliżone (2 rok.) do zużycia liczby opakowań z modelu. Zgodnie z art. 25 ust. 4 ustawy o refundacji zobowiązanie rocznej wielkości dostaw powinno wynosić nie mniej niż 110% szacowanej rocznej populacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń nie zidentyfikowano niespójności założeń modelu z treścią wnioskowanego wskazania z wniosku refundacyjnego.

Analitycy Agencji uznają za zasadny założony przez Wnioskodawcę poziom odpłatności oraz finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 1349.0 Tislelizumab.

W ocenie analityków Agencji istnieją niepewności dotyczące liczby pacjentów ze wskazaniem z wniosku oraz przejęcia udziałów TIS (Tabela 15 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet niniejszej AWA). Użycie danych MPZ zamiast KRN nie zostało wystarczająco uzasadnione, pomimo iż dane KRN są nowsze oraz według Wnioskodawcy w latach 2021-2023 wykazują stabilizację, przy czym wykorzystano je do obliczeń w analizie wrażliwości. W celu wyznaczenia odsetka resekcyjności NDRP wykorzystano opinię eksperta opublikowaną na portalu ZwrotnikRaka. Wnioskodawca podkreślił, iż jest to najnowsze źródło informacji, jednak wątpliwości budzi uznanie wypowiedzi medialnej za pewniejsze źródło informacji niż opublikowane raporty. Ponadto, istnieje niepewność co do rzeczywistej liczby przeprowadzanych badań diagnostycznych w celu wykrycia mutacji poprzez wykorzystanie danych dla wszystkich stadiów zaawansowania zamiast jedynie II-III, argumentując obecnie większym zlecaniem przeprowadzania diagnostyki niż w roku 2019. Dodatkowo wykorzystano dane dla szerszej populacji (liczby pacjentów kierowanych do diagnostyki guza płuca) w celu określenia liczby pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1. Pomimo, iż dane z KRN wykorzystano w analizie wrażliwości, pozostałe założenia dla których zidentyfikowano niepewność nie były testowane.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych, literaturowych oraz opinii ekspertów. Kumulacja danych z wielu źródeł przyczynia się do niepewności wyników;
- dane dotyczące efektywności i kosztów terapii przyjęto na podstawie AE, zatem ograniczenia te przekładają się na AWB;
- czas trwania leczenia określono na podstawie RATIONALE-315, przy czym rzeczywista długość terapii może różnić się od przyjętych założeń;
- składy schematów chemioterapii określono na podstawie RATIONALE-315 i KEYNOTE-671. Nie analizowano alternatywnych schematów chemioterapii niż te z badań rejestracyjnych ze względu na ich niewielki wpływ na całkowite koszty leczenia, przy czym w analizie wrażliwości dla PBR wykorzystano schemat z badania RATIONALE-315.

Głównym ograniczeniem AWB jest nieuwzględnienie przez Wnioskodawcę wszystkich komparatorów tj. NIW w schemacie neoadjuwantowym, przy czym ankietowani przez Agencję eksperci nie byli zgodni czy powinien on zostać uznany za komparator (dr hab. Streb wskazuje na przepływ pacjentów z NIW podawanego w schemacie neoadjuwantowym – z ok. 20% na 15%, natomiast prof. Krzakowski uważa, iż schemat ten może być alternatywą u chorych w II stadium zaawansowania). Wytyczne ESMO 2026 pozycjonują go w tym samym miejscu co schematy okołooperacyjne z DUR, NIWO, PBR oraz TIS. Dodatkowo, po dacie złożenia wniosku Tevimbra włączono do refundacji w PL B.6 NIWO oraz DUR w schemacie neoadjuwantowym + adjuwantowym, co pogłębia niepewność dotyczącą kształtowania się przyszłych udziałów TIS. Należy jednak podkreślić, że fakt

ten nie wpływa na wnioskowanie względem okołooperacyjnego PBR – zmianie ulegać może jedynie wysokość oszczędności.

Pomimo, iż koszty chemioterapii pozostają niewielkie, a w analizie wrażliwości wykorzystano wariant, w którym zarówno dla TIS jak i dla PBR stosowano te same leki w ramach chemioterapii, to należy mieć na uwadze, iż uwzględnienie podania gemcytabiny generowało dodatkowe koszty w ramieniu PBR (gemcytabinę podaje się dwukrotnie częściej niż inną chemioterapię). Biorąc pod uwagę fakt, że nie istnieją przesłanki, dla których należy stosować inne schematy chemioterapii wraz z TIS oraz PBR, a same różnice w schematach wynikają najprawdopodobniej z innej praktyki lokalnej, wykorzystanie schematu z dwukrotnie częstszym podawaniem jednego ze składników chemioterapii należy uznać na nieuzasadnione i zawyżające koszty terapii okołooperacyjnej PBR (różnica o ok. [redacted] w 1. i [redacted] w 2. roku refundacji).

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowanie uwzględniające orientacyjną wartość RSS dla pembrolizumabu: [redacted]. W wynikach bez RSS uwzględniono brak RSS dla TIS, natomiast w wynikach z RSS zaimplementowano instrument dla obu produktów.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Oszacowania własne analityków Agencji: wyniki analizy wpływu na budżet [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)*		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*uwzględniono cenę TIS bez RSS, natomiast PBR z RSS

Wyniki oszacowań własnych wskazują, przy uwzględnieniu obecnie zaimplementowanego RSS dla pembrolizumabu (Keytruda) jako komparatora oraz braku uwzględnienia RSS dla TIS na wzrost kosztów o [redacted] w 1. i [redacted] w 2. roku, natomiast z RSS spadek kosztów o [redacted] (wynik niższy o 57% względem analizy podstawowej) w 1. oraz [redacted] (wynik niższy o ok. 70%) w 2 roku.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Bez uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tevimbra (tislelizumab) w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią obejmującą pochodne platyny, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – http://www.cadth.ca/
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tevimbra, tislelizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną: G-BA 2025. W dokumencie oceniano tislelizumab stosowany okołooperacyjnie u pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu. Jako komparatory wskazano schematy oparte na niwolumabie w leczeniu adjuwantowym oraz na pembrolizumabie w leczeniu okołooperacyjnym.

W ocenie G-BA nie przedstawiono odpowiednich danych umożliwiających porównanie tislelizumabu z komparatorami. W związku z brakiem odpowiednich dowodów klinicznych uznano, że dodatkowa korzyść terapeutyczna tislelizumabu nie została wykazana.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tevimbra (tislelizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2025*	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu.	**Nie wykazano dodatkowej korzyści.** **Uzasadnienie:** Nie przedstawiono odpowiednich badań pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści tislelizumabu względem komparatorów określonych przez G-BA. W związku z brakiem odpowiednich danych porównawczych nie potwierdzono istnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL NSCLC		
Belgia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL NSCLC		
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL NSCLC		
Norwegia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL NSCLC		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Tevimbra jest finansowana w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). instrumenty podziału ryzyka.

10. **Źródła**

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna / AE	Tislelizumab (Tevimbra) w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca, Analiza ekonomiczna, Kraków, 2026 r
Analiza kliniczna / AKL	Tislelizumab (Tevimbra) w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca, Analiza kliniczna, Kraków, 2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego / APD	Tislelizumab (Tevimbra) w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca, Analiza problemu decyzyjnego, Kraków, 2026 r.
Analiza wpływu na budżet / AWB	Tislelizumab (tevimbra) w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca, Analiza wpływu na budżet, Kraków, 2026 r.
Badania pierwotne i wtórne	
RATIONALE-315 (Wang 2026)	Wang, C et al. “Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized RATIONALE-315 trial.” Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 37,4 (2026): 544-554. doi: 10.1016/j.annonc.2025.11.017
KEYNOTE-671 (Spicer 2024)	Spicer, Jonathan D et al. “Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.” Lancet (London, England) vol. 404,10459 (2024): 1240-1252. doi:10.1016/S0140-6736(24)01756-2
Li 2025	Li, Yizhang et al. “Comparison of efficacy and surgery-related safety of perioperative tislelizumab and pembrolizumab with neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study.” Translational lung cancer research vol. 14,11 (2025): 5017-5030. doi:10.21037/tlcr-2025-1089
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2025	Zer, A et al. “Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.” Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 36,11 (2025): 1245-1262. doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.003
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2026. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2026
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja. 2025;11(2):1–42. doi:10.5603/owpk_edu.106111.
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline NG122. Published 28 March 2019. Last updated 8 March 2024. London: NICE; 2024. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng122
Pozostałe publikacje	
Passiglia 2026	Passiglia, Francesco et al. “Transportability of tislelizumab trial outcomes from RATIONALE-315, RATIONALE-303, and RATIONALE-312 to the European population in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), advanced NSCLC and extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).” Future oncology (London, England) vol. 22,18 (2026): 2143-2154. doi:10.1080/14796694.2026.2696934