



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tevimbra (tislelizumab)**

**w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

Analiza weryfikacyjna

OT.423.1.42.2025

Data ukończenia: 17 września 2025 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.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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: nie dotyczy.

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

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 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 zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ATEZO	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOC	docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICI	inhibitory punktów kontrolnych (immune checkpoint inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIN	nintedanib
NIV	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMX	pemetreksed
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
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	tisnelizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 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
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	20
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	21
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
5. Ocena analizy ekonomicznej	27
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	27
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	27
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	28
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	30
5.2.2. Wyniki analizy progowej	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	31
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	35
6. Ocena analizy wpływu na budżet	36
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	36
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	36
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	37
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	37
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	38
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	39
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 25.06.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.745.2025.17.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, GTIN: 08720598340280
- Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:
tislelizumab w monoterapii w kolejnej linii leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

ul. Tadeusza Czackiego 15/17

00-043, Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Tevimbra (tislelizumab) we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”: tislelizumab w monoterapii w kolejnej linii leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Tevimbra jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego: wnioskowany program lekowy wyklucza pacjentów z mutacją genu EGFR lub ALK, zaś ChPL Tevimbra dopuszcza takich pacjentów, wskazując jedynie, że pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapie celowane przed podaniem tislelizumabu.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polega na tym, że

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)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	1 fiolka						
Z RSS							

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 stanowi większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 25 tys. rocznie – prognoza KRN na 2024 r.), jak i liczby zgonów. Ogólna 5-letnia przeżywalność stanowi 10–15% (operowanych i nieoperowanych łącznie). Rak płuca w 2022 r. był najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwór złośliwy.

W niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) wyróżnia się typy histologiczne: płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy i nieokreślony (NOS, *ang. not otherwise specified*).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną, wytyczne praktyki klinicznej jako terapie alternatywne wskazał atezolizumab (ATEZO), niwolumab (NIV), nintedanib w skojarzeniu z docetakselem (NIN+DOC) oraz chemioterapię jednorodkową (docetaksel lub pemetreksed). Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów jest prawidłowy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano dwie opinie: Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego oraz specjalisty onkologii klinicznej prof. Jacka Jassemę. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Krzakowski wskazał, iż mniejsze korzyści z leczenia dotyczyć mogą chorych leczonych tislelizumabem w trzeciej linii leczenia, co jest zgodne ze stanowiskiem prof. Jassemę, który wskazał, że „*lepsze wyniki uzyskują chorzy w II linii, w porównaniu z późniejszymi liniami leczenia*”. W ocenie ankietowanego „*wyda się, że większa skuteczność może dotyczyć jedynie podgrupy raków z mutacją NOTCH1-4, której jednak nie ocenia się rutynowo w Polsce*”.

W opinii prof. Krzakowskiego problemem związanym ze stosowaniem wnioskowanej interwencji to „*niewielki odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia drugiej linii z powodu zbyt późnego rozpoznawania nowotworu w bardzo zaawansowanym stadium i z chorobami współwystępującymi*”. Prof. Jassemę wskazał natomiast „*brak bezpośrednich porównań z innymi inhibitorami PD-1 (np. atezolizumab, nivolumab), ograniczenia związane z danymi dotyczącymi rasy kaukaskiej (większość badań z Chin) oraz nieprzestrzeganie kryteriów kwalifikacji*”. Potencjalne nadużycia wg prof. Jassemę mogą wynikać z nieprzestrzegania kryteriów kwalifikacyjnych, w szczególności dotyczących stopnia sprawności pacjenta oraz ograniczonego dostępu do diagnostyki molekularnej, co utrudnia prawidłowe wykluczenie obecności mutacji w genach takich jak EGFR, ALK czy ROS1. Natomiast prof. Krzakowski nie dostrzega nadużyć.

Dodatkowo, w swojej opinii prof. J. Jassemę wskazuje, że ewentualne wprowadzenie ocenianego leku na rynek nie powinno istotnie zwiększyć ogólnej liczby chorych otrzymujących immunoterapię (oprócz wzrostu wynikającego z generalnej tendencji zastępowania chemioterapii przez immunoterapię). Tislelizumab będzie bowiem kolejnym dostępnym lekiem (obok niwolumabu i atezolizumabu), w takich samych wskazaniach i prawdopodobnie o podobnej skuteczności (nie było bezpośrednich badań porównawczych z innymi inhibitorami PD1/PD-L1) (...), dostępne będą trzy konkurujące ze sobą leki, co może skutkować ewentualną obniżką ich cen”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt że dowody z najwyższego poziomu wiarygodności (RCT z grupą kontrolną) ograniczone są do jednego badania klinicznego III fazy: RATIONALE-303, w którym oceniano skuteczność stosowania tislelizumabu w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w II i III linii leczenia. Głównym ograniczeniem samego badania jest komparator – skuteczność ocenianej interwencji porównano tylko do monoterapii docetakselem. Dodatkowymi ograniczeniami są brak zaślepienia, który może zwiększać ryzyko stronniczości w raportowanych wynikach (zwłaszcza ocenianych subiektywnie przez pacjentów, np. dotyczących jakości życia) oraz niewielki udział pacjentów rasy białej w badaniu (17%), co może wpływać na transferowalność wyników na populację docelową. We włączonej do badania populacji nie ma pacjentów z rakiem nieokreślonym (NOS) oraz w IV i kolejnych liniach leczenia.

Wyniki porównania bezpośredniego z docetakselem (RATIONALE-303)

W zakresie przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniki badania RATIONALE-303 wskazują, na IS przewagę tislelizumabu nad docetakselem: **HR=0,66; 95% CI: 0,56-0,79**. Mediany OS wyniosły odpowiednio 16,9 mies. dla TIS i 11,9 mies. dla DOC, co oznacza wydłużenie przeżycia całkowitego o ok. 5 miesięcy. Zdaniem ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych minimalna różnica w zakresie OS odczuwalna przez chorego wynosi wg Konsultanta Krajowego – 6 miesięcy, a wg prof. Jassemę ≥ 3 miesiące.

Ponadto leczenie z zastosowaniem tislelizumabu w porównaniu z docetakselem przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS): **HR=0,63; 95% CI: 0,53 – 0,75**. Mediany PFS wyniosły odpowiednio 4,2 mies. i 2,6 mies., a ich różnica (ok. 1,6 mies.) jest nieistotna klinicznie: według ankietowanych przez Agencję ekspertów minimalna różnica w zakresie PFS odczuwalna przez chorego wynosi: wg Konsultanta Krajowego – 3 miesiące, wg prof. Jassemę ≥ 2 miesiące).

Wyniki porównania pośredniego z atezolizumabem i niwolumabem (stosowanymi w monoterapii), a także nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (nieopublikowane porównania pośrednie wnioskodawcy, przegląd systematyczny Girard 2025)

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego z docetakselem (RATIONALE- 303)

Leczenie tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii docetakselem wiązało się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (TEAE) ≥ 3 . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), w tym TRAE ≥ 3 . stopnia.

Leczenie tislelizumabem w porównaniu z docetakselem wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu, wzrostu poziomu AST oraz niedoczynności tarczycy.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych TEAE ≥ 3 stopnia podczas stosowania tislelizumabu w badaniu RATIONALE-303 należały: zapalenie płuc (7%), niedokrwistość (3%), duszność (2%), hiponatremia (2%).

Wyniki porównania pośredniego z atezolizumabem i niwolumabem stosowanymi w monoterapii, a także nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem (nieopublikowane porównania pośrednie wnioskodawcy)

Dodatkowe informacje

Odnalezione przez analityków Agencji badanie Li 2025 pozwoliło zidentyfikować zdarzenia niepożądane, które nie zostały odnotowane w ulotce leku, w tym zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES, „zespół ręka-stopą”) oraz potencjalnie wywołane przez tislelizumab torbiele nerkowe.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca, powołując się na wyniki analizy klinicznej, dla porównania wnioskowanej technologii względem wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (tj. CTH, ATEZO, NIV i NIN+DOC) wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wskazując, iż wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat).

Oszacowane ICUR, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej, w wariancie z RSS wyniosły: dla porównania TIS vs CTH: DOC: (bez RSS: 506,34 tys. zł/QALY), dla porównania TIS vs ATEZO: (bez RSS: 814,18 tys. zł/QALY), dla porównania TIS vs NIV: (bez RSS: 2,40 mln zł/QALY) oraz dla porównania TIS vs NIN+DOC: (bez RSS: 463,33 tys. zł/QALY).

W wariancie bez RSS wartości ICUR dla wszystkich porównań znajdują się powyżej tego progu.

W AE wnioskodawcy wyniki porównania TIS względem PMX zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości. Jednakże PMX stanowi jeden z leków możliwych do zastosowania w ramach chemioterapii jednolekowej we wnioskowanej populacji, dlatego w niniejszej AWA wyniki dla porównania TIS vs PMX przedstawiono w ramach analizy podstawowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TIS w miejsce PMX jest . Oszacowany ICUR, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej, w wariancie z RSS wyniósł (bez RSS: 504,83 tys. zł/QALY). Wartość w wariancie z RSS , w wariancie bez RSS – powyżej tego progu.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę TIS nad CTH w populacji docelowej (badanie RATIONALE-303), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto, wyniosły dla porównania wnioskowanej technologii z: CTH: ; ATEZO: NIV: i z NIN+DOC: , a dla porównania z PMX: .

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki względem analizy podstawowej miały

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest przyjęcie założenia, że w ramieniu komparatora CTH wszyscy pacjenci stosują DOC, natomiast również możliwy do zastosowania w ramach chemioterapii jednolekowej PMX uwzględniono jedynie w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości. Ponadto, wnioskodawca założył zbliżoną skuteczność PMX i DOC w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Należy jednak zauważyć, iż w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań przedstawiono wyniki świadczące jedynie o braku istotnych statystycznie różnic między PMX i DOC, a nie o równoważności terapeutycznej tych terapii.

Wnioskodawca odnalazł 3 analizy ekonomiczne dotyczące stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu II linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP: Zhou 2022, Gong 2022 i Zhang 2024. We wszystkich ww. analizach wyniki skuteczności zaczerpnięto z badania RATIONALE-303. We wszystkich analizach komparatorem był DOC, a w jednej także (Zou 2022) NIV. W jednej analizie (Gong 2022), analogicznie do AE wnioskodawcy, zastosowano model PSM, natomiast w pozostałych – model Markowa. Oszacowane różnice w QALY między ocenianą interwencją a komparatorem były [REDAKTOWANO] niż w AE wnioskodawcy, na co zwrócił uwagę również wnioskodawca. Dla porównania TIS vs DOC różnice w QALY wg oszacowania wnioskodawcy wyniosły [REDAKTOWANO] vs Zhou 2022: 0,33, Gong 2022: 0,51 i Zhang 2024: 0,58, a dla porównania TIS vs NIV różnice w QALY wg wnioskodawcy wyniosły [REDAKTOWANO], a w analizie Zhou: 0,17. Wnioskodawca wskazał, iż „w celu wyjaśnienia różnic, tam gdzie było możliwe, porównano dane wejściowe i założenia odnalezionych analiz oraz wygenerowano wyniki niniejszej analizy przy uwzględnieniu danych / założeń z odnalezionych analiz. (...), dostosowanie założeń prowadzi do uzyskania zbliżonych wyników w zakresie QALY, w szczególności dla oszacowanej różnicy między TIS a komparatorami”. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych niż wnioskodawca analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Obliczenia wykonano w oparciu o dane i obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, bazując na przebiegu choroby w czasie wyznaczonym w oparciu o założenia dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty monitorowania po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej.

Oszacowana liczba pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana interwencja po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [REDAKTOWANO] w I oraz [REDAKTOWANO] w II roku obowiązywania decyzji.

Wydanie pozytywnej decyzji w wariancie bez RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika o 10,72 mln zł w I oraz o 31,23 mln zł w II roku refundacji, zaś w wariancie z RSS [REDAKTOWANO].

Analizę wrażliwości wykonano w celu sprawdzenia, które parametry w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (przy założeniu, że pozostałe parametry pozostają na poziomie analizy podstawowej). Przetestowano 29 scenariuszy, w ramach których testowano m.in. alternatywne założenia i wartości przyjęte w celu oszacowania liczebności populacji, u której będzie stosowana wnioskowana interwencja, alternatywne udziały w rynku leków oraz alternatywne parametry kosztowe (m.in. dane z analizy ekonomicznej, schematy dawkowania wybranych leków, względna intensywność dawki).

[REDAKCE]
[REDAKCE]
Kluczowym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest [REDAKCE]

[REDAKCE] Ponadto należy wskazać ograniczenia [REDAKCE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowany ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dz. Onkologii klinicznej, prof. M. Krzakowski nie zgłosił uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Natomiast prof. Jassem, specjalista onkologii klinicznej, w części dotyczącej monitorowania programu zaproponował, aby „*dodać ocenę stanu sprawności co 2-3 miesiące (dotyczy wszystkich pozycji w programie lekowym)*”

Analitycy Agencji proponują dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie pochodzącą z Niemiec ocenę dodatkowej korzyści klinicznej, G-Ba 2025 r. W rekomendacji wskazano brak dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu do obecnie stosowanej terapii.

Ponadto, odnaleziono informację, że brytyjska agencja NICE zakończyła ocenę leku Tevimbra bez wydania rekomendacji z powodu nieprzedstawienia dowodów przez podmiot odpowiedzialny.

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 GTIN	Tevimbra (tislelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiołka, GTIN: 08720598340280
Kod ATC	L01FF09, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Droga podania	Dożylna
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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu albo tislelizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) ponadto w przypadku tislelizumabu dotyczy chorych po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny): 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu lub tislelizumabu określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Tevimbra: 15.09.2023 r. (EMA ³ , pozwolenie nr EU/1/23/1758/001-002)*

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevimbra> (data dostępu: 30.06.2025 r.)

Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono: - o miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub - o NDRP z przerzutami. - Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono: - o miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub - o 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) • Gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. gastric or gastroesophageal junction, G/GEJ) • Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC) • Rak jamy nosowo-gardłowej (ang. nasopharyngeal carcinoma, NPC)
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. • Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. • Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

*dopuszczono do obrotu opakowania zawierające 1 fiolkę (EU/1/23/1758/001) lub 2 fiołki (EU/1/23/1758/002). Wniosek dotyczy wyłącznie opakowań zawierających 1 fiolkę w opakowaniu.

Źródło: ChPL Tevimbra, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/>
- The National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- European Society For Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <https://www.tripdatabase.com/>
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.08.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 15.09.2023 r.

Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące farmakoterapii niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP): <u>Leczenie II linii pacjentów z IV stopniem zaawansowania:</u> - U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego. [I, A] - W drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel lub pemetreksed), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną RT albo leczenie objawowe. [I, A] <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów <u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — Wskazania określone indywidualnie
ESMO 2025 v. 1.2 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> ESMO	Wytyczne European Society For Medical Oncology dotyczące farmakoterapii płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP): <u>Leczenie systemowe II linii dla pacjentów z PS 0-2, leczonych w I linii ICI:</u> - Leczenie II linii powinno być oferowane pacjentom bez istotnych chorób towarzyszących i w stopniu sprawności PS 0-2. Leczenie II linii jest uzależnione od substancji czynnych stosowanych w I linii. [I, A] - Jeżeli pacjent we wcześniejszej linii uzyskał znaczącą korzyść kliniczną podczas terapii (chemioterapii)-ICI (jeśli terapię ICI przerwano, ale z powodu innego niż progresja choroby lub znaczna toksyczność), ponowne wdrożenie anty-PD-(L)1 może być rozważone, jeśli uzyskano zadowalającą skuteczność i dobrą tolerancję. [III, B] <u>Leczenie systemowe II linii w przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii, dla pacjentów z PS 0-2, nieleczonych ICI w I linii:</u> - Leczeniem z wyboru u większości pacjentów (poza pacjentami, którzy nie palili) są inhibitory PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab, tislelizumab, atezolizumab). [I, A] - Niwolumab, atezolizumab i tislelizumab są zalecane niezależnie od statusu PD-L1. [I, A] - Pembrolizumab jest zalecany u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. [I, A] - W przypadku wystąpienia progresji podczas leczenia chemioterapią, należy rozważyć zmienne pole elektryczne (ang. Tumour Treating Field) w skojarzeniu z monoterapią ICI [II, B] lub docetaksem [II, C]. <u>Poziom dowodów:</u> I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności, II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, w których wykazano heterogeniczność; III – dowody z prospektywnych badań kohortowych, IV – dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych, V – dowody z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów; <u>Siła rekomendacji:</u> A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi B – ogólnie zalecane, mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną C – opcjonalne, niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem D – generalnie niezalecane, umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub niekorzystnych skutkach E – niezalecane, mocne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o niekorzystnych skutkach
NCCN 2025 NSCLC v.8.2025 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network dotyczące farmakoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca* Poniżej przedstawiono wytyczne dla terapii systemowej u pacjentów z rakiem zaawansowanym lub przerzutowym z PS 0-2. <u>II linia terapii:</u> <u>preferowane schematy dla pacjentów nieleczonych wcześniej ICI:</u> - niwolumab [kat. 1] - pembrolizumab [kat. 1] - atezolizumab [kat. 1] <u>inne zalecane schematy dla pacjentów nieleczonych/leczonych wcześniej ICI:</u> - docetaksel [kat. 2A] - pemetreksed (tylko gruczolakorak, NOS) [kat. 2A] - gemcytabina [kat. 2A] - ramucyrumab/docetaksel [kat. 2A]

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- nab-paklitaksel [kat. 2A] - trastuzumab derukstekan (HER2 IHC 3+) [kat. 2A] kolejne linie terapii: - niwolumab [kat. 2A] - pembrolizumab [kat. 2A] - atezolizumab [kat. 2A] - trastuzumab derukstekan (HER2 IHC 3+) [kat. 2A] - docetaksel [kat. 2B] - pemetreksed (tylko gruczolakorak, NOS) [kat. 2B] - gemcytabina [kat. 2B] - ramucyrumab/docetaksel [kat. 2B] - nab-paklitaksel [kat. 2B] <u>Siła zaleceń:</u> <i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i> <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna</i>

* Produkt leczniczy Tevimbra (tislelizumab) nie jest dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych we wnioskowanym wskazaniu. Wytyczne NCCN i ESMO rozróżniają terapię wg. PS 0-2 i 3-4; w Polsce wymogiem kwalifikacji do terapii ICI jest stopień sprawności 0-1.

Skróty: PS – stopień sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *personal status*); PD -1- receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death 1*), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand 1*), ICI – inhibitor punktów kontrolnych

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
Atezolizumab (ATEZO)	TAK	Wytyczne kliniczne, aktualnie refundowane w Polsce terapię (w tym PL B.6) oraz opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę.	Wybór komparatorów prawidłowy. W celu zachowania spójności wszystkie komparatory powinny być uwzględnione we wszystkich analizach.
Niwolumab (NIV)	TAK		
Nintedanib + docetaksel (NIN+DOC)	TAK		
Chemioterapia jednolekowa (docetaksel lub pemetreksed)	W AKL nie przedstawiono wyników porównania z pemetreksedem. W AE pemetreksed uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W AWB nie uwzględniono ChT jako komparatora (brak przepływu udziałów rynkowych).		

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii tislelizumabem stosowanej u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) będących po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.	Pacjenci leczeni w ramach 1. linii terapii zaawansowanego NDRP.	Brak uwag
Interwencja	Tislelizumab (TIS) w monoterapii	-	Brak uwag
Komparatory	• atezolizumab w monoterapii (ATEZO) • niwolumab w monoterapii (NIV) • nintedanib + docetaksel (NIN + DOC) • chemioterapia jednolekowa (CTH); docetaksel (DOC) lub pemetreksed (PMX).	-	Brak uwag
Punkty końcowe	• przeżycie całkowite • progresja choroby • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania • bezpieczeństwo terapii • jakość życia pacjentów	-	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
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

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu vs chemioterapia (RATIONALE-303).

oraz porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera (TIS vs NIN + DOC).

Ponadto wnioskodawca włączył dwa przeglądy systematyczne: Daei Sorkhabi 2023 i Girard 2025.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 06.08.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego badanie Li 2025, mające na celu ocenę bezpieczeństwa tislelizumabu w praktyce klinicznej. Nie odnaleziono dodatkowych badań dla II ani kolejnych linii leczenia.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę wybranych badań.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badania pierwotnego RATIONALE-303 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RATIONALE-303 (NCT03358875) Źródło finansowania: BeiGene	RCT, wieloośrodkowe, otwarte, dwuramienne badanie fazy III, w układzie grup równoległych. <u>Okres obserwacji:</u> listopad 2017 – styczeń 2024 Przeprowadzono 3 analizy dla mediany okresu obserwacji: - TIS: 13,3 mies, DOC: 9,7 mies.; cut-off: 10.08.2020 r. - TIS 16 mies. (0,3–43,5). DOC 10,7 mies. (0,03–38,3); cut-off: 15.07.2021 r. <u>Typ hipotezy:</u> superiority	<u>Grupa A:</u> Tislelizumab 200 mg dożylnie, co 3 tygodnie N= 535 <u>Grupa B:</u> Docetaksel 75 mg/m ² dożylnie, co 3 tygodnie N=270 Cross-over z grupy DOC do TIS nie był dozwolony.	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Wiek ≥18 lat; - Stan sprawności ≤1 wg ECOG - Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia ≥1 schematem zawierającym związek platyny, w tym: neoadiuwantowa lub adiuwantowa CTH, po której w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki wystąpiła progresja choroby zgodnie z definicją RECIST v1.1., jeżeli nie stosowano wcześniej radioterapii (≥2 wcześniejsze linie CTH) <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - Wcześniejsza terapia docetakselem lub inhibitorami PD-1, PD-L1 lub CTLA-4 - Diagnoza NDRP z mutacją EGFR lub translokacją w genie ALK	Pierwszorzędowy: - Przeżycie całkowite (OS) Pozostałe (wybrane): - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza - Odpowiedź na leczenie (ORR), w tym CR, PR - Bezpieczeństwo - Jakość życia pacjentów

Z uwagi na fakt, iż w badaniu wtórnym Girard 2025 wśród włączonych badań pierwotnych znalazły się te same badania pierwotne, które wnioskodawca włączył do swoich porównań pośrednich, zdecydowano o włączeniu badania Girard 2025 do niniejszej AWA w celach poglądowych.

Szczegółowy opis wszystkich włączonych do przeglądu badań znajduje się w rozdziałach 4. i 8. oraz w aneksie B AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Włączone badania
Girard 2025 Źródło finansowania: BeiGene	Celem przeglądu z metaanalizą było oszacowanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu z chemioterapią lub bez chemioterapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP): • w pierwszej linii (1L) ○ typ płaskonabłonkowy, ○ typ niepłaskonabłonkowy z PD-L1 $\geq 50\%$, • w drugiej i kolejnych liniach (2L+) poprzez pośrednie porównania terapii, na podstawie badań dotyczących istniejących terapii opartych na białku (ligandzie) PD-(L)1. Do przeglądu systematycznego włączono ostatecznie 20 badań dla 1L oraz 8 badań dla 2L+ (nie zidentyfikowano badań dla 4. i dalszych linii). <u>Analiza dla 2L i 3 L NDRP:</u> Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi były: OS i PFS (8 badań), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) ≥ 3. stopnia (7 badań). Z badaną interwencją (TIS+PAC+P) porównano łącznie 3 schematy leczenia przy użyciu różnych ICI. Przeszukano bazy: Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL®), the Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment database (data ostatniego przeszukania: 02.08.2023).	<u>Badania dla drugiej i kolejnych linii NDRP (akronim, publikacja, typ, interwencja):</u> RATIONALE-303 (Zhou 2022) - RCT, TIS KEYNOTE 010 (Herbst 2021) - RCT, PEM KEYNOTE 033 (Zhou 2020) - RCT, PEM CheckMate017 (Brahmer 2015) – RCT, NIV CheckMate057 (Borghaei 2015) - RCT, NIV CheckMate078 (Chang 2022) - RCT, NIV OAK (Fehrenbacher 2018) - RCT, ATEZO POPLAR (Fehrenbacher 2016) – RCT, ATEZO Wyniki analizy skuteczności dla porównania TIS vs wybrane komparatory przedstawiono w rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca ocenił jakość badania RATIONALE-303 przy użyciu narzędzia RoB2, określając ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Jednakże, z uwagi na brak zaślepienia badania wynik oceny zdaniem analityków Agencji powinien zostać obniżony w domenie 2., dając końcowy wynik oceny jako „pewne zastrzeżenia” (ang. some concerns).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II jako niską. Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 68 AKL):

- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie RCT (RATIONALE-303) bezpośrednio porównujące TIS z DOC. Nie odnaleziono badań porównujących TIS z PMX.
- Badanie kliniczne dla tislelizumabu (RATIONALE-303) zostało przeprowadzone głównie wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (80%).
- Badanie RATIONALE-303 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności tych związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie (PFS, ORR, DOR), a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa.
- W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono żadnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących TIS w leczeniu NDRP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie RATIONALE-303:
 - Zastosowany w badaniu komparator to docetaksel. Według wytycznych PTOK 2025 w drugiej linii terapii stosuje się docetaksel w raku płaskonabłonkowym, w innych przypadkach preferowany jest pemetreksed. W badaniu RATIONALE-303 rak płaskonabłonkowy występował u ok. 45% pacjentów, a docetaksel był jedynym lekiem stosowanym w ramieniu chemioterapii, co może wpływać na wyniki.
 - Badanie było prowadzone głównie wśród pacjentów rasy azjatyckiej, zaś pacjenci rasy białej stanowili jedynie 17% całkowitej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu. Jednakże wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupach dla przeżycia całkowitego wskazują na brak IS różnic w uzyskanych wynikach pomiędzy pacjentami rasy białej i azjatyckiej.
 - Włączeni pacjenci mieli za sobą maksymalnie 2 linie terapii, co oznacza brak wyników skuteczności TIS w 4. i kolejnych liniach leczenia. Dodatkowo, przeważający odsetek pacjentów (85%) stosował TIS jako drugą linię terapii, co przekłada się na małą próbę, a tym samym niższą wiarygodność wyników dla TIS w trzeciej linii terapii.
 - W badaniu uczestniczyli wyłącznie pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (brak pacjentów z NDRP o typie nieokreślonym).
 - Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
 - Mediana wieku pacjentów stosunkowo niska (61 lat).
 - Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji (np. dotyczące jakości życia).
 - W ramieniu komparatora odnotowano wyższy odsetek pacjentów zrandomizowanych, ale nie leczonych lub pacjentów, którzy wycofali się z badania niż w ramieniu TIS (4,4% vs. 0,2%), co mogło wpływać na uzyskane wyniki.
 - Brak niezależnej oceny wyników.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla interwencji vs chemioterapia na podstawie badania RATIONALE-303. W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio interwencję z komparatorami ICI, wnioskodawca przedstawił

- [redacted]
- [redacted]

Dodatkowo dla porównania TIS vs NIN + DOC wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera, w ramach którego porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (DOC), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95% przedziałami ufności [95%CI].

Ograniczenia syntezy badań według wnioskodawcy:

- W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu względem immunoterapii oraz nintedanibu we wnioskowanej populacji, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
- Stwierdzono pewne różnice pomiędzy badaniami RATIONALE-303 i LUME-Lung1 w zakresie ich metodyki oraz charakterystyki populacji.[...] wyniki tego porównania [metodą Büchera] należy traktować z wysokim poziomem ostrożności.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Brak dostępnych badań pierwotnych uwzględniających porównanie tislelizumabu względem komparatorów ICI w analizowanej populacji, pomimo faktu, iż immunoterapia oraz immunochemioterapia stanowią standardy terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu.
- Brak dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie tislelizumabu w analizowanej populacji.
- Przeglądy systematyczne oparte są wyłącznie na badaniu RATIONALE-303; brak innych badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami.
- W ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników porównania tislelizumabu z pemetreksedem. Wnioskodawca wskazał, iż wykonał „wstępną analizę kliniczną, której celem było porównanie ze sobą skuteczności docetakselu i pemetreksedu. W ramach wstępnej analizy klinicznej skorzystano z wyników badań randomizowanych oraz wyników metaanalizy przedstawionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda (AWA 2016), przytaczanych i cytowanych również w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tecenriq (AWA 2018) oraz leku Lumykras (Uzupełnienie analizy z 2022 roku).” Analitycy Agencji zweryfikowali dokumenty wskazane przez wnioskodawcę. Jedynie w raporcie nr OT.4351.38.2026 dla leku Keytruda wnioskowana populacja była spójną z ocenianą w niniejszym wniosku (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy NDRP, bez innych mutacji). W raporcie tym przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego pemetreksedu z docetakselem (Hanna 2004, Vergnenegre 2011) wskazujące na brak IS różnic pomiędzy pemetreksem i docetakselem w zakresie OS i PFS. Należy mieć na uwadze, że AKL wnioskodawcy powinna zawierać porównania ze wszystkimi komparatorami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność tislelizumabu vs chemioterapia (docetaksel) w drugiej i trzeciej linii leczenia

W zakresie przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniki badania RATIONALE-303 wskazują, na IS przewagę tislelizumabu nad docetakselem: **HR=0,66; 95% CI: (0,56; 0,79)**. Mediany OS wyniosły odpowiednio 16,9 mies. dla TIS i 11,9 mies. dla DOC, co oznacza wydłużenie przeżycia całkowitego o ok. 5 miesięcy. Zdaniem ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych minimalna różnica w zakresie OS odczuwalna przez chorego wynosi wg Konsultanta Krajowego – 6 miesięcy, a wg prof. Jassemę ≥ 3 miesiące.

Ponadto leczenie z zastosowaniem tislelizumabu w porównaniu z docetakselem przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS): **HR=0,63; 95% CI: (0,53; 0,75)**. Mediany PFS wyniosły odpowiednio 4,2 mies. i 2,6 mies., a ich różnica (ok. 1,6 mies.) jest nieistotna klinicznie:

według ankietowanych przez Agencję ekspertów minimalna różnica w zakresie PFS odczuwalna przez chorego wynosi: wg Konsultanta Krajowego – 3 miesiące, wg prof. Jassemę ≥ 2 miesiące).

Należy zwrócić uwagę, że wyniki w zakresie OS w podgrupie chorych z PD-L1 $< 1\%$ wskazują na brak IS różnicy pomiędzy TIS a DOC: HR=0,78 (95% CI: 0,60; 1,03).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności TIS vs DOC (badanie RATIONALE-303) w całej populacji z badania

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI] [miesiące]		HR [95% CI]	Wartość p*
		TIS	CTH (DOC)	TIS vs CTH (DOC)	
OS	16 mies. vs 10,7 mies.	16,9 mies. [15,2; 19,1]	11,9 mies. [9,6; 13,5]	0,66 [0,56; 0,79]	<0,0001
PFS		4,2 mies. [3,9; 5,5]	2,6 mies. [2,2; 3,8]	0,63 [0,53; 0,75]	<0,0001

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Leczenie z zastosowaniem tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią (docetaksel) przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności TIS vs DOC (badanie RATIONALE-303*)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (zakres)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		TIS	CTH (DOC)	TIS vs CTH (DOC)	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	16 mies. vs 10,7 mies.	121/535 (23%)	19/270 (7%)	3,21 [2,03; 5,10]	7 [5; 10]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)		9/535 (2%)	1/270 (<1%)	4,54 [0,58; 35,67]	77 [39; 31080]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)		112/535 (21%)	18/270 (7%)	3,14 [1,95; 5,05]	NNT = 8 [6; 11]

*Dane pochodzą z raportu EMA

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu RATIONALE-303 została oceniona przy użyciu kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 i EQ-5D-5L VAS.

W ramieniu tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią wykazano znamienne statystycznie poprawę globalnej jakości życia pacjentów, podobnie dla obszarów funkcjonowania fizycznego oraz zmniejszenia nasilenia zmęczenia ocenionych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w 18. tygodniu leczenia. Istotne statystycznie różnice wskazujące na przewagę TIS nad CTH w 18. tygodniu obserwowane były także w odniesieniu do ogólnego obniżenia nasilenia objawów choroby, w tym kaszlu i neuropatii obwodowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-LC13.

Różnice pomiędzy tislelizumabem a chemioterapią w zakresie jakości życia pacjentów ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS nie były istotne statystycznie.

Szczegóły w tabelach poniżej i rozdz. 5.1.6 AKL.

Domena	OI [tyg.]	LSM [95% CI]		Różnica LSM [95% CI]*	p*
		TIS	CTH	TIS vs CTH	
Ogólna jakość życia	12	1,0 [-0,76; 2,68]	-5 [-7,78; -2,27]	6,0 [2,96; 9,01]	0,0001
	18	2,4 [0,62; 4,12]	-3,4 [-6,45; -0,27]	5,7 [2,38; 9,07]	0,0008
Funkcjonowanie fizyczne ^a	12	-0,6 [-2,04; 0,75]	-2,5 [-4,64; -0,35]	1,8 [-0,5; 4,19]	0,1220
	18	-0,7 [-2,32; 0,82]	-4,7 [-7,42; -2,06]	4,0 [1,07; 6,92]	0,0076
Zmęczenie ^b	12	-1,9 [-3,50; -0,26]	1,3 [-1,28; 3,83]	-3,2 [-5,95; -0,37]	0,0266
	18	-1,9 [-3,67; 0,16]	3,0 [-0,04; 6,07]	-4,9 [-8,26; -1,61]	0,0037

Skróty: LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)

Domena	OI [tyg.]	LSM [95% CI]		Różnica LSM [95% CI]**	p
		TIS	CTH	TIS vs CTH	
Wskaźnik objawów	12	-1,9 [-2,74; -1,09]	3,6 [2,27; 4,88]	-5,5 [-6,93; -4,04]	<0,0001
	18	-2,4 [-3,23; -1,48]	4,2 [2,74; 5,75]	-6,6 [-8,25; -4,95]	<0,0001
Kaszel	12	-6,3 [-8,56; -4,11]	-1,7 [-5,23; 1,91]	-4,7 [-8,57; -0,78]	0,0188
	18	-7,8 [-10,23; -5,30]	0,5 [-3,87; 4,87]	-8,3 [-13,02; -3,51]	0,0007
Neuropatia obwodowa	12	-0,3 [-1,90; 1,38]	4,5 [1,84; 7,13]	-4,7 [-7,64; -1,85]	0,0014
	18	-1,3 [-3,12; 0,46]	6,3 [3,09; 9,46]	-7,6 [-11,07; -4,14]	<0,0001

Skróty: LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności TIS vs komparatory (porównania pośrednie wnioskodawcy i badanie Girard 2025)

Punkt końcowy	Komparator	Porównanie pośrednie HR [95% CrI]	Girard 2025 HR [95% CrI]***
OS	Atezolizumab		0,87 [0,71; 1,08]
	Niwolumab		0,97 [0,79; 1,19]
	Nintedanib + docetaksel		b.d.
PFS	Atezolizumab		0,67 [0,54; 0,82]
	Niwolumab		0,81 [0,65; 1,0]
	Nintedanib + docetaksel	0,77 [0,62; 0,95]^	b.d.

**Wynik porównania pośredniego metodą Büchera. Mediana okresu obserwacji dla TIS i NIN + DOC: odpowiednio [redacted] i 31,7 mies.

***Obliczenia własne: 1/HR z publikacji (w publikacji wyniki przedstawiono komparator vs TIS)

^ Wynik porównania pośredniego metodą Büchera. Przedstawiono wynik porównania dla najbardziej zbliżonych median okresu obserwacji. Mediana okresu obserwacji dla TIS i NIN + DOC to odpowiednio 16,7 mies. i 31,7 mies.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo tislelizumabu vs chemioterapia

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane dla porównania bezpośredniego TIS vs DOC (badanie RATIONALE-303)

Punkt końcowy	n/N (%)		TIS vs CTH	
	TIS	CTH (DOC)	RR (95% CI)	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem	517/534 (97%)	254/258 (99%)	0,98 [0,96; 1,00]	-0,02 [-0,04; 0,005]
TEAE ≥3 st.	225/534 (42%)	193/258 (75%)	0,56 [0,50; 0,64]	NNT = 4 [3; 4]
TEAE prowadzące do zgonu	34/534 (6%)	12/258 (5%)	1,37 [0,72; 2,60]	0,02 [-0,02; 0,05]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	64/534 (12%)	34/258 (13%)	0,91 [0,62; 1,34]	-0,01 [-0,06; 0,04]
SAE ogółem	184/534 (43%)	84/258 (33%)	1,06 [0,86; 1,31]	0,02 [-0,05; 0,09]
SAE uznane za związane z leczeniem	72/534 (13%)	59/258 (23%)	0,59 [0,43; 0,80]	NNT = 11 [7; 29]
TRAE ogółem	400/534 (75%)	242/258 (94%)	0,80 [0,75; 0,85]	NNT = 6 [5; 8]
TRAE ≥3 st.	84/534 (16%)	171/258 (66%)	0,24 [0,19; 0,29]	NNT = 2 [2; 3]

Skróty: SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious adverse events); TEAE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. Treatment-emergent adverse events); TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. Treatment-related adverse events).

Mediana okresu obserwacji: 16 mies. vs 10,7 mies.

Dla okresu obserwacji wynoszącego 16 mies. vs 10,7 mies. w grupie leczonej tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia TEAE ≥3. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), w tym TRAE ≥3. stopnia.

Leczenie tislelizumabem w porównaniu z docetakselem wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu, wzrostu poziomu AST oraz niedoczynności tarczycy.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych TEAE ≥ 3 stopnia podczas stosowania tislelizumabu w badaniu RATIONALE-303 należały: zapalenie płuc (7%), niedokrwistość (3%), duszność (2%), hiponatremia (2%).

Szczegóły w rozdziale 5.1.5. AKL wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo tislelizumabu vs komparatory (atezolizumab, niwolumab, nintedanib z docetakselem)**Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa TRAE ≥ 3 stopnia TIS vs immunoterapia (NMA wnioskodawcy i badanie Girard 2025)**

Komparator		Girard 2025** OR [95% CI]
Atezolizumab		0,4 [0,26; 0,61]
Niwolumab		0,89 [0,56; 1,39]

**Obliczenia własne: 1/OR z publikacji – w publikacji wyniki przedstawiono komparator vs TIS

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa TEAE TIS vs NIN + DOC (porównanie pośrednie metodą Büchera)

Punkt końcowy	RR [95% CI]		
	TIS	NIN + DOC	TIS vs NIN + DOC
TEAE niezależnie od stopnia	0,98 [0,96; 1,00]	1,01 [0,98; 1,04]	0,97 [0,94; 1,005]
SAE niezależnie od stopnia	1,06 [0,86; 1,31]	1,09 [0,94; 1,28]	0,97 [0,82; 1,15]

Mediana okresu obserwacji 16 mies. vs 7,1 mies.

Porównanie pośrednie metodą Büchera nie wykazało IS różnic pomiędzy TIS i schematem NIN + DOC odnośnie częstości występowania TEAE i SAE. TIS w porównaniu z NIN + DOC wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia biegunki, kaszlu, wzrostu poziomu AST, zapaść.

Szczegóły w rozdziale 5.2.4. AKL.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń w bazach danych Vigiacess i Eudravigilance

Komunikaty bezpieczeństwa na stronach Vigiacess i Eudravigilance nie odbiegają od przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego leku Tevimbra. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.08.2025 r.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych odnalezionych przez analityków Agencji**Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badania Li 2025**

Publikacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski	
Li 2025	Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w praktyce klinicznej poprzez analizę wszystkich zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z bazy danych systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (baza FEARS), począwszy od pierwszego kwartału 2024 r. Przy użyciu analizy dysproporcjonalności badano zgłoszenia, w których tislelizumab został zidentyfikowany jako główny podejrzany lek. Wyszukiwania dokonano w bazie FAERS dla zakresu czasu: 1-4 kwartał 2024 r.	99,99% zgłoszeń pochodziło z Chin. Zidentyfikowano m.in. mielosupresję, zaburzenia czynności wątroby, świąd, wysypkę i złuszczone zapalenie skóry – wszystkie zgodne z informacjami w ulotce Tevimbra.	
		Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków n (%) N=2075
		Śmierć	18 (0,8%)
		Niepełnosprawność	41 (2%)
		Hospitalizacja (pierwsza lub przedłużona)	647 (31,2%)
		Zagrażające życiu	68 (3,3%)
		Inne poważne zdarzenia	574 (27,7%)
		Badanie pozwoliło zidentyfikować zdarzenia niepożądane, które nie zostały odnotowane w ulotce leku, w tym zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES, „zespół ręka-stopą”) oraz potencjalnie wywołane przez tislelizumab torbiele nerkowe.	
Siła sygnału wybranych zgłoszeń dotyczących tislelizumabu w bazie danych FAERS			

Publikacja	Metodyka	Wyniki/Wnioski			
		Zdarzenia niepożądane	Liczba przypadków	ROR (95%CI)	IC(IC025)
		zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym	3	246.09 (71.68 - 844.93)	7.7 (6.11)
		zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	6	4.6 (2.06 - 10.25)	2.19 (1.1)
		torbiele nerkowe	3	7.75 (2.49 - 24.12)	2.95 (1.5)
		Skróty: ROR – iloraz szans raportowania (reporting odds ratio)			
Działania niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu pojawiały się zazwyczaj w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, średnio 11 dni od rozpoczęcia leczenia; w przypadku działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym – mediana czasu od rozpoczęcia terapii do wystąpienia objawów wyniosła 21 dni.					
Największym ograniczeniem badania jest zastosowana metoda analityczna: analiza dysproporcjonalności może oceniać jedynie siłę sygnału, a zatem w niniejszym badaniu nie można było ustalić związku przyczynowego między badanym lekiem a zdarzeniami niepożądanymi.					

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

Przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanej technologii (TIS) są:

- atezolizumab w monoterapii (ATEZO);
- niwolumab w monoterapii (NIV);
- nintedanib + docetaksel (NIN+DOC);
- chemioterapia jednolekowa (CTH, docetaksel (DOC) lub pemetreksed (PMX)).

Populacja docelowa

Populację docelową analizy ekonomicznej wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP ((III lub IV stopień zaawansowania klinicznego z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego), leczeni wcześniej pochodnymi platyny i spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca wskazał, iż wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (wynoszącym 30 lat).

Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy (CUA) przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model globalny, „który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń”.

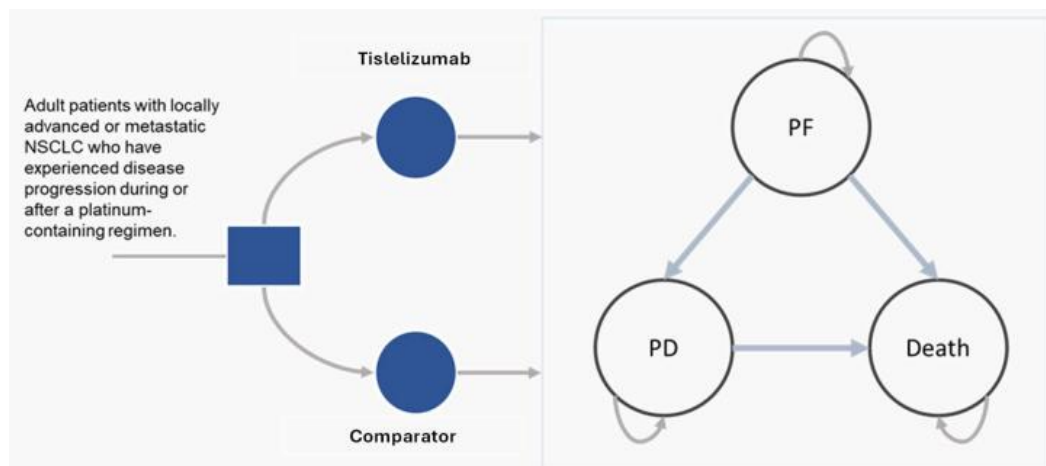
„Jest to model analityczno-decyzyjny oparty na podejściu czasu podzielonego (PSM, ang. partitioned survival model) ze stanami zdrowia (brak progresji choroby, progresja choroby, zgon) zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression free survival) i przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival)”. W modelu uwzględniono 3 wykluczające się stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PF, ang. progression free) – stan wejściowy do modelu, pacjenci otrzymują przypisane im terapie i znajdują się w stosunkowo stabilnym stanie zdrowia, „w tym stanie realizowane są korzyści kliniczne, takie jak poprawa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby”;
- progresja choroby (PD, ang. post-progression disease) – „odzwierciedla pogorszenie stanu zdrowia w miarę postępu choroby, wymagające zmian w postępowaniu terapeutycznym, w tym włączenia terapii kolejnych linii”, przynależność do tego stanu określono na podstawie różnicy między krzywymi OS i PFS ($PD=OS-PFS$);
- zgon z dowolnej przyczyny – stan absorbujący.

Przejścia do kolejnych stanów, tj. PD lub zgon, oparto na odpowiednio na krzywych PFS i OS.

„W stanie zdrowia PF dostępne dane dotyczące czasu trwania leczenia (ToT, ang. time on treatment) zostały wykorzystane do określenia kosztów terapii. (...) Koszty i efekty zdrowotne dla interwencji i komparatorów zostały

skumulowane w oparciu o czas spędzony w stanach zdrowia PF i PD, koszty i użyteczności zdrowotnych przypisanych do tych stanów”.



Ryc. 1 Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi 1 tydzień, uwzględniono także korektę połowy cyklu. Zgodnie z modelem ekonomicznym wnioskodawcy, przyjęto, iż liczba dni w roku wynosi 365,25.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badania klinicznego uwzględnionego w AKL wnioskodawcy: RATIONALE-303 (wyniki dla TIS i CTH) oraz wyniki HR wyznaczone w ramach porównania pośredniego (wyniki dla ATEZO, NIV i NIN+DOC). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4. niniejszej AWA (patrz też: rozdz. 2. niniejszej AWA).

Do modelowania skuteczności wykorzystano krzywe OS i PFS oraz krzywe czasu trwania terapii (ang. time on treatment, ToT). W modelu uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z badania RATIONALE-303. Zastosowano ekstrapolację OS, PFS i ToT, przeprowadzono ją niezależnie w ramieniu TIS i chemioterapii jednolekowej. „Wybór finalnej krzywej uwzględnionej w analizie podstawowej bazuje na wyborze wskazanym w modelu globalnym”. „Dla pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie efektywność interwencji określono w oparciu o wartości hazardu względnego wyznaczone w przeprowadzonej równolegle analizie klinicznej”.

W tabeli poniżej przedstawiono dopasowania krzywych OS, PFS i ToT uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 17. Rozkłady uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy: TIS vs CTH

Parametr	TIS	CTH
OS	log-logistyczny	1-węzłowy – szanse
PFS	1-węzłowy – szanse	1-węzłowy – hazard
ToT	1-węzłowy-normalny	1-węzłowy-szanse

„W analizie nie uwzględniono zanikania efektu terapeutycznego w czasie”.

Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na brak danych dotyczących wartości HR specyficznych dla krzywej ToT, przyjęto założenie, że „krzywe czasu trwania leczenia dla komparatorów będą pozostawać w takiej samej relacji do krzywej ToT dla tiselimuzumabu, jak ma miejsce w przypadku krzywych PFS, jako że głównym powodem przerwania leczenia jest progresja choroby. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto wartości HR dla krzywych ToT dla pozostałych komparatorów równe odpowiednim wartościom HR dla krzywych PFS”.

W AE wnioskodawcy uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych „stopnia 3-4, które wg wyników przeprowadzonej analizy klinicznej występują u $\geq 5\%$ pacjentów dla co najmniej jednej z ocenianych interwencji”: zapalenia płuc, zmniejszonej liczby neutrofili, zmniejszonej liczby płytek krwi, anemii, neutropenii, leukopenii, gorączki neutropenicznej, astenii, zmęczenia oraz duszności.

Zużycie zasobów

W analizie podstawowej wnioskodawcy założono, iż w ramach CTH wszyscy pacjenci będą stosować DOC. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono stosowanie PMX jako chemioterapii jednolekowej.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, ang. Relative Dose Intensity). „Wartości RDI dla TIS oraz DOC określono na podstawie badania RATIONALE-303. W każdym cyklu leczenia dawka podana pacjentowi była porównywana z dawką planowaną, a ogólne RDI zostało obliczone jako średnie RDI we wszystkich cyklach dla każdego pacjenta. Dla pozostałych porównywanych interwencji RDI określono przyjmując odpowiednie założenia” (tj. dla ATEZO i NIV: wartość RDI tożsama z RDI dla TIS, NIN i PMX: wartość RDI tożsama z RDI dla DOC).

Uwzględnione koszty

W ramach CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (bezpośrednie koszty medyczne):

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia: w trakcie leczenia, po przerwaniu leczenia przed progresją choroby i po progresji choroby;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej AE wartości użyteczności zaczerpnięto z badania RATIONALE-303, przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności (Golicki 2019). W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zróżnicowane względem statusu progresji choroby.

Tabela 18. Wartości użyteczności w analizie podstawowej AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Stan przed progresją (PD)		RATIONALE-303, Golicki 2019
Stan po progresji (PF)		

Wnioskodawca uwzględnił spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, dane zaczerpnięto z analiz NICE TA520⁴ i TA713⁵. Założono naliczanie ich w pierwszym cyklu modelu dla każdej z porównywanych terapii i obliczano „jako iloczyn spadków użyteczności (...) oraz danych dotyczących częstości występowania tych zdarzeń dla każdej interwencji”. Ponadto, na podstawie publikacji Golicki 2021 (polskie dane dotyczące „wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć”) określono spadek użyteczności związany z wiekiem. Szczegółowe wartości i spadki użyteczności uwzględnione w modelu przedstawiono w rozdz. 3.4. AE wnioskodawcy.

⁴ Analiza NICE dotycząca zastosowania atezolizumabu w leczeniu pacjentów z NDRP po wcześniejszej terapii chemioterapią opartej na platynie <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/documents/committee-papers> (data dostępu: 20.08.2025 r.)

⁵ Analiza NICE dotycząca zastosowania niwolumabu w wcześniej leczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nieplaskonabłonkowym NDRP <https://www.nice.org.uk/guidance/ta713/evidence/final-appraisal-determination-1-committee-papers-pdf-9190860013> data dostępu: 20.08.2025 r.)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	TIS	CTH: DOC	ATEZO	NIV	NIN+DOC
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY]					
Bez RSS					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]					
ICUR [zł/QALY]		506 344	814 181	2 399 163	463 327
RSS					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł]					
ICUR [zł/QALY]					

Oszacowane ICUR, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej, w wariancie z RSS wyniosły: dla porównania TIS vs CTH: (bez RSS: 506,34 tys. zł/QALY), dla porównania TIS vs ATEZO: (bez RSS: 814,18 tys. zł/QALY), dla porównania TIS vs NIV: (bez RSS: 2,40 mln zł/QALY) oraz dla porównania TIS vs NIN+DOC: (bez RSS: 463,33 tys. zł/QALY).

W wariancie bez RSS wartości ICUR dla wszystkich porównań znajdują się powyżej tego progu.

TIS vs PMX

W AE wnioskodawcy wyniki porównania TIS względem PMX zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości. Jednakże PMX stanowi jeden z leków możliwych do zastosowania w ramach chemioterapii jednolekowej we wnioskowanej populacji, został też wskazany przez wnioskodawcę jako jeden z komparatorów (patrz APD wnioskodawcy). W związku z powyższym, w niniejszej AWA wyniki dla porównania TIS vs PMX przedstawiono w ramach analizy podstawowej.

Tabela 20. Wyniki porównania TIS vs PMX – wariant analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	TIS	CTH: PMX
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		504 829
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Oszacowany ICUR, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej, w wariancie z RSS wyniósł (bez

RSS: 504,83 tys. zł/QALY). Wartość [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS – powyżej tego progu.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę TIS nad CTH w populacji docelowej (badanie RATIONALE-303), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, wyniosły dla porównania wnioskowanej technologii z:

- CTH: DOC: [REDAKTOWANE]
- CTH: PMX: [REDAKTOWANE] (komentarz analityka Agencji: w AE wnioskodawcy porównanie TIS vs PMX zostało przedstawione w ramach analizy wrażliwości);
- ATEZO: [REDAKTOWANE]
- NIV: [REDAKTOWANE]
- NIN+DOC: [REDAKTOWANE]

Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (zmiana wnioskowania, największy wzrost kosztów inkrementalnych). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdziałach 5., 6., A.1.2. i A.1.3. AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TIS ze wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami testowano następujące parametry i założenia (łącznie: po 19 scenariuszy dla porównań z CTH i z ATEZO oraz po 17 scenariuszy dla porównań z NIV i z NIN+DOC):

- alternatywny horyzont czasowy;
- brak dyskontowania;
- alternatywne dane dotyczące charakterystyki pacjentów;
- alternatywne rozkłady krzywych OS, PFS i ToT;
- alternatywne wartości użyteczności;
- alternatywne dawkowanie ATEZO;
- brak uwzględnienia RDI;
- alternatywny czas trwania leczenia w kolejnych liniach;
- uwzględnienie stosowania PMX jako chemioterapii jednolekowej w miejsce DOC.

[REDAKTOWANE]

⁶ 217 641 zł/QALY

•

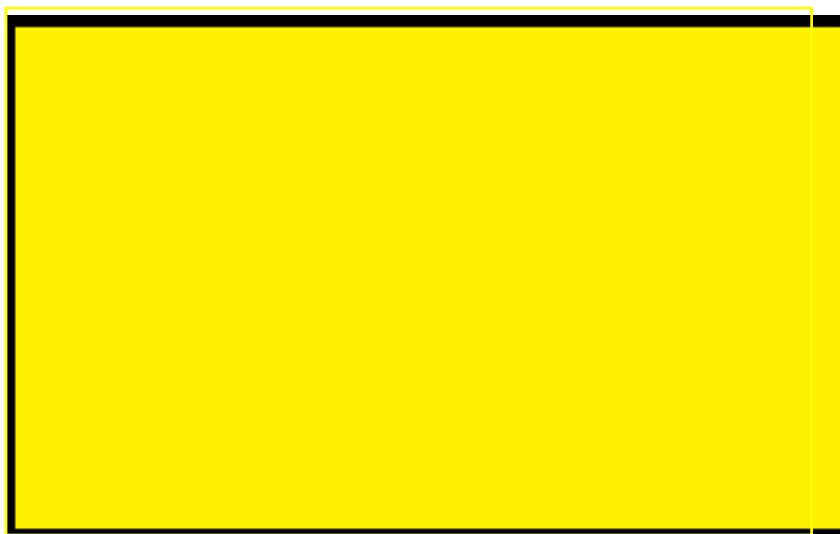
•

•

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii TIS przy założonym progu opłacalności w wariancie z RSS wynosi:

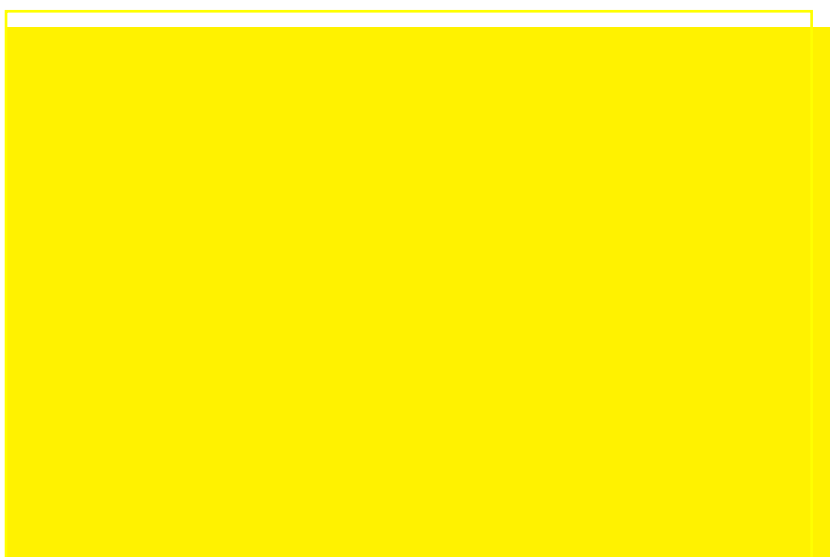
- w porównaniu z CTH: [redacted] (bez RSS: [redacted])
- w porównaniu z ATEZO: [redacted] (bez RSS: [redacted])
- w porównaniu z NIV: [redacted] (bez RSS: [redacted])
- w porównaniu z NIN+DOC: [redacted] (bez RSS: [redacted])



Ryc. 2 Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie TIS vs CTH, wariant z RSS



Ryc. 3 Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie TIS vs ATEZO, wariant z RSS



Ryc. 4 Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie TIS vs NIV, wariant z RSS



Ryc. 5 Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie TIS vs NIN+DOC, wariant z RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS znajdują się w rozdz. A.1.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W AE wnioskodawcy porównanie TIS względem PMX przeprowadzono wyłącznie jako wariant analizy wrażliwości a nie w ramach analizy podstawowej.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Należy jednak zwrócić uwagę, iż model elektroniczny wnioskodawcy nie umożliwia dokonania obliczeń z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej do DOC, ATEZO, NIV i NIN+DOC, natomiast w ramach AKL nie przeprowadzono porównania TIS względem PMX.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy, na co również zwrócił uwagę wnioskodawca. Ponadto, w AE wnioskodawcy przedstawiono pozostałe zidentyfikowane ograniczenia: ograniczenia zastosowanego modelu globalnego, brak polskich danych dotyczących charakterystyki pacjentów, [redacted] dostępne źródła wartości użyteczności oraz danych kosztowych. Szczegółowe ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 9. AE wnioskodawcy.

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

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki względem analizy podstawowej miały

W AE wnioskodawcy założono, że w ramieniu komparatora CTH wszyscy pacjenci stosują DOC, natomiast również możliwy do zastosowania w ramach chemioterapii jednolekowej PMX uwzględniono jedynie w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości. Zastosowane podejście uniemożliwiło przeprowadzenie analizy wrażliwości dla porównania TIS vs PMX. Ponadto, wnioskodawca założył zbliżoną skuteczność PMX i DOC w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Należy jednak zauważyć, iż w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań przedstawiono wyniki świadczące jedynie o braku istotnych statystycznie różnic między PMX i DOC, a nie o równoważności terapeutycznej tych terapii.

Po dacie przekazania uzupełnień ws. minimalnych wymagań zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ (z dnia 17.06.2025 r.). Względem obwieszczenia, uwzględnionego w AE wnioskodawcy (z dnia 18.12.2024 r.), nie uległy zmianie terapie refundowane w aktualnie wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym, iż w AE wnioskodawcy ceny poszczególnych leków zaczerpnięto z innych źródeł niż obwieszczenie MZ, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w zakresie aktualizacji cen komparatorów po publikacji nowego obwieszczenia MZ.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca wskazał, iż w ramach:

- walidacji wewnętrznej sprawdzono formuły obliczeniowe, przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wnioskodawca zadeklarował usunięcie wszystkich błędów wykrytych podczas walidacji wewnętrznej;
- oceny konwergencji porównano oraz omówiono założenia i wyniki analizy wnioskodawcy z odnalezionymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych analizami: Zhou 2022, Gong 2022 i Zhang 2024 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.2. i A.5. AE wnioskodawcy).

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej, wnioskodawca wskazał, iż „w toku prac nad analizą nie odnaleziono publikacji opisujących wyniki badań wraz z opisem ich pełnej metodyki w sposób pozwalający na porównanie wyników tych badań z wynikami niniejszej analizy”.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Jednakże, w związku z brakiem raportu z walidacji wewnętrznej, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Tevimbra we wnioskowanej populacji, natomiast w scenariuszu nowym założono finansowanie tisnelizumabu ze środków publicznych dla pacjentów w ocenianym wskazaniu (II i kolejne linie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii, po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny), spełniających kryteria włączenia po programu lekowego.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Przeprowadzono analizy wrażliwości, obejmujące 29 scenariuszy dla kluczowych zmiennych wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie wiąże się z największą niepewnością (m.in. liczebność populacji, udziały rynkowe poszczególnych terapii, dawkowanie leków, koszty terapii).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci do leczenia w II i kolejnych liniach leczenia NDRP w monoterapii, po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji obejmuje wszystkich pacjentów z NDRP (wszystkie typy tj. pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, niepłaskonabłonkowym i nieokreślonym (ang. not otherwise specified, NOS)), u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz Interaktywnych Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) dotyczących zachorowalności na raka płuca w Polsce;
- danych literaturowych dotyczących m.in. odsetka pacjentów z NDRP, odsetka chorych w poszczególnych stadiach choroby w momencie diagnozy (z wyszczególnieniem stadium III i IV), odsetka chorych w stadium III niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, odsetka pacjentów z progresją choroby zdiagnozowanych we wcześniejszych stadiach, odsetka pacjentów kwalifikujących się do terapii w 1. linii, odsetka pacjentów poddawanych badaniom w kierunku mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK/ROS1,

Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej wynosi .

Udziały w rynku

Udziały rynkowe w AWB wnioskodawcy oszacowano na podstawie

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że

Tabela 22. Udziały w rynku w analizie podstawowej – dane wnioskodawcy

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
TIS				
NIV				
ATEZO				
NIN+DOC				
SOT*				
CTH: DOC				
Wyłącznie leczenie objawowe				
Suma				

Skróty: ATEZO - atezolizumab; NIV – nivolumab; NIV + DOC - nivolumab + docetaksel; CTH: DOC – chemioterapia jednolekowa (docetaksel); SOT – sotorasib; TIS – tislelizumab; * terapia nie stanowiąca komparatora dla TIS

Uwzględnione koszty

Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto w oparciu o dane i obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, bazując na przebiegu choroby w czasie wyznaczonym w oparciu o założenia dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych i opisanych w analizie ekonomicznej.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania (w trakcie leczenia z uwzględnieniem kosztów kwalifikacji do terapii, po przerwaniu leczenia przed progresją choroby i po progresji choroby), koszt kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. 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		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln zł]

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	10,72	31,23	■	■

Z uwagi na to, iż w modelu wnioskodawcy

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach BIA testowano wpływ zmian kluczowych parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (przy założeniu, że pozostałe parametry pozostają na poziomie analizy podstawowej). Przetestowano 29 scenariuszy, w ramach których testowano:

- alternatywne założenia i wartości przyjęte w celu oszacowania liczebności populacji, u której będzie stosowana wnioskowana interwencja,
- alternatywne udziały w rynku,
- alternatywne parametry kosztowe (m.in. dane z analizy ekonomicznej, schemat dawkowania atezolizumabu, względna intensywność dawki).

Poszczególne scenariusze zostały szczegółowo opisane w rozdziale 2.8 oraz w aneksach A.1. i A.2 AWB wnioskodawcy.

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?	TAK/?	Przy szacowaniu liczebności populacji nie oszacowano zakresu min-max.
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?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wskazana we wniosku refundacyjnym wielkość dostaw zakłada [] w I oraz [] w II roku refundacji, podczas gdy liczba opakowań oszacowana w modelu AWB wnioskodawcy wynosi odpowiednio []
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 6 AWB wnioskodawcy) dotyczą niepewności w zakresie:

- wyników uzyskanych z wykorzystanych wybranych źródeł danych (kumulacja danych z różnych źródeł, []),
- efektywności i kosztów wnioskowanej interwencji i komparatorów przyjętych na podstawie oszacowań z analizy ekonomicznej (ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na ograniczenia AWB),
- udziałów rynkowych – w AWB udziały rynkowe ustalone zostały na bazie opinii otrzymanych z ankiet polskich ekspertów klinicznych. Dane z badań ankietowych mogą być obciążone błędem, ponieważ udzielone odpowiedzi niekoniecznie odzwierciedlają sytuację w całym kraju,
- kosztów stosowania sotorasibu – przyjęto uproszczone podejście naliczania kosztów dla tego schematu z powodu braku zastępowalności sotorasibu przez tislelizumab - przyjęte założenia nie mają wpływu na wydatki inkrementalne (sotorasibum nie stanowi komparatora).

Ograniczenia odnalezione przez analityków Agencji:

- Istnieje niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji pacjentów, u których wnioskowana interwencja będzie stosowana. Wnioskodawca przyjął liczebność populacji docelowej jako [REDAKTOWANO] chorych, a liczbę pacjentów stosujących TIS jako [REDAKTOWANO] w I i [REDAKTOWANO] w roku II roku refundacji.

Otrzymane opinie ekspertów są rozbieżne. Prof. M. Krzakowski, Konsultant Krajowy ds. onkologii klinicznej wskazał, że obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce wynosi ok. 400 i szacuje, że lek Tevimbra będzie stosować ok. 20% chorych w I roku i 25% chorych w II roku refundacji, co daje odpowiednio ok. 80 i 100 pacjentów. Prof. J. Jassem, specjalista onkologii klinicznej wskazał, że obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce wynosi 3000-5000, zaś odsetek chorych, u których byłby stosowany tislelizumab może wynieść ok. 10%-15% w I roku i 15%-20% w II roku, co daje odpowiednio 300-750 pacjentów w I i 450-1000 pacjentów w II roku refundacji.

- Szacunki dotyczące liczebności pacjentów przedstawione przez wnioskodawcę zwalidowano z danymi NFZ pozyskanymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ (data odcięcia: 2025-08-29, ostatnia data sprawozdana: 2025-06-24). Pozyskano dane dotyczące liczby pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C34.1, C34.2., C34.3, C34.8 lub C34.9. stosujących terapie refundowane w ramach programu lekowego B.6 lub katalogu chemioterapii. Terapie połączono w skojarzenia przyjmując następujące założenia:
 - Ograniczono do zakresów "LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - ..." oraz "SUBSTANCJE CZYNNE W CHEMIOTERAPII ..."
 - Dopuszczono 14 dni przerwy między podaniami poszczególnych interwencji w ramach schematu.
 - Przerwy między podaniami dłuższe niż 30 dni dla danej interwencji potraktowano jako osobny schemat.

Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności wnioskowanej populacji wydają się być racjonalne. Istnieje niepewność danych NFZ z uwagi na fakt, iż nie odpowiadają w pełni wnioskowanej populacji. [REDAKTOWANO], dane NFZ z lat 2023-2025 wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji systematycznie rośnie rok do roku, [REDAKTOWANO]

- Odnotowano rozbieżności pomiędzy założeniami wnioskodawcy [REDAKTOWANO] a danymi NFZ odnośnie obecnych udziałów rynkowych poszczególnych interwencji. Należy jednak mieć na uwadze, że dane NFZ odnoszą się do populacji szerszej niż wnioskowana i tym samym brak jest dokładnych danych NFZ dla wnioskowanej populacji.

[REDAKTOWANO] Brak spójności z analizą kliniczną i ekonomiczną w zakresie komparatorów. [REDAKTOWANO]

- Prof. Krzakowski w przekazanej opinii wskazał, że podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej wpłynie na udziały rynkowe atezolizumabu i niwolumabu i jednocześnie nie będzie miało wpływu na udziały rynkowe chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), ani leczenia objawowego. Prof. Jassem zaś wskazał, że w przypadku objęcia refundacją tislelizumabu w ocenianym wskazaniu nastąpi zmiana udziałów rynkowych zarówno immunoterapii (niwolumab, atezolizumab), jak i chemioterapii (docetaksel, pemetreksed).

[REDAKTOWANO] W analizie podstawowej przyjęto założenie, że [REDAKTOWANO]

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

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

Analitycy Agencji zidentyfikowali pewne ograniczenia AWB wnioskodawcy, jednakże z uwagi na brak wiarygodnych danych alternatywnych, odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach prośby o opinie ekspertów klinicznych, zwrócono się również o ewentualne uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymane uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Uwagi do poszczególnych części programu lekowego zgłoszone przez eksperta klinicznego

Część programu lekowego	Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem specjalista onkologii klinicznej Gdański Uniwersytet Medyczny
Kryteria kwalifikacji	nie
Kryteria wyłączenia z programu	nie
Badania przy kwalifikacji do leczenia	nie
Monitorowanie leczenia	nie
Monitorowanie programu	<i>Należy dodać ocenę stanu sprawności co 2-3 miesiące (dotyczy wszystkich pozycji w programie lekowym)"</i>

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski nie zgłosił uwag do wnioskowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tevimbra (tislelizumab) w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z NDRP przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.08.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego tislelizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie rekomendację G-Ba z 20205 r., w której wskazano na brak dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu w monoterapii w II i dalszych liniach leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla Tevimbra / tislelizumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-Ba 2025 ⁹	Tislelizumab w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	Brak dodatkowej korzyści klinicznej W badaniu RATIONALE 303 (faza III) przyjętym komparatorem była terapia docetakselem. Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania tislelizumabu. w monoterapii wskazując obszerne uzasadnienie.

Ponadto, odnaleziono informację, że NICE¹⁰ zakończył ocenę leku Tevimbra bez wydania rekomendacji z powodu nie przedstawienia dowodów przez podmiot odpowiedzialny.

⁹ https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11575/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1128_TrG_EN.pdf; data odczytu: 06.08.2025 r.

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1058>; data odczytu: 06.08.2025 r.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tevimbra jest finansowany w 4. krajach UE i EFTA na 31 wskazanych (Austria, Hiszpania, Niemcy, Norwegia).

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Tiselizumab (Tevimbra) w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, HTA Consulting, Kraków, 25 sierpnia 2025 r.
Analiza kliniczna	Tiselizumab (Tevimbra) w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, HTA Consulting, Kraków, 25 sierpnia 2025 r.
Analiza ekonomiczna	Tiselizumab (Tevimbra) w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, HTA Consulting, Kraków, 25.03.2025 r.
Analiza wpływu na budżet	Tiselizumab (Tevimbra) w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, HTA Consulting, Kraków, 25 sierpnia 2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

Zhou 2022	Zhou C, et al. Tiselizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. <i>J Thorac Oncol</i> . 2023 Jan;18(1):93-105. doi: 10.1016/j.jtho.2022.09.217. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36184068.
EMA EPAR	Raport oceny leku Tevimbra EMA/294229/2024 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu: 05.08.2025 r.]
Genova 2025	Genova C, et al. The effects of race on anti-PD-(L)1 monoclonal antibodies in non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2025 Jun 18;214:104812. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104812. Epub ahead of print. PMID: 40541589.
Girard 2025	Girard N, et al. Comparative effectiveness and safety of tiselizumab versus other anti-PD-(L)1 agents in first- and subsequent lines in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: Systematic literature review and network meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> . 2025 Mar;201:108450. doi: 10.1016/j.lungcan.2025.108450. Epub 2025 Feb 17. PMID: 39986214.
Huang 2023	Huang D, et al. The effects of tiselizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Cancer Medicine</i> 12(16):17403–17412. RATIONALE-303
Li 2025	Li C, et al. Post-marketing safety concerns with Tiselizumab: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. <i>Front Immunol</i> . 2025 May 26;16:1596842. doi: 10.3389/fimmu.2025.1596842. PMID: 40491908; PMCID: PMC12146294.
Peng 2020	Peng L, et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. <i>Oncol Immunology</i> , 9(1). https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1781333

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ESMO 2025 v 1.2	ESMO Living Guideline: Non-Oncogene-Addicted Metastatic NSCLC https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/management-with-systemic-therapy [data dostępu 01.08.2025 r.]
NCCN v.8.2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [data dostępu 01.08.2025 r.]
PTOK 2025	Krzakowski M. i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111 https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/107249

Pozostałe publikacje

ChPL Tevimbra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra (data ostatniej aktualizacji: 14.07.2025 r.)
Golicki 2019	Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M.: Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. <i>PharmacoEconomics</i> 2019; 37(9):1165–1176.
NICE TA520	https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/documents/committee-papers (data dostępu: 20.08.2025 r.)
NICE TA713	https://www.nice.org.uk/guidance/ta713/evidence/final-appraisal-determination-1-committee-papers-pdf-9190860013 data dostępu: 20.08.2025 r.)
Golicki 2021	Golicki D.: General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med</i> 2021; 131(5):484–486.