



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Tevimbra (tislelizumab)
we wskazaniu:
w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub
rozszianym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang.
***oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*) po**
wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych
platyny

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: **WS.425.17.2023**

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena farmakoekonomiczna	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	8
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania	11
2.2.2. Diagnostyka.....	11
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	14
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	14
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	18
3.5. Horizon scanning.....	18
3.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	19
3.7. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	20
3.8. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	22
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	24
4.1. Szacowanie wielkości populacji	24
4.1.1. Opis metodyki.....	24
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	25
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	25
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	27
5.1. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	27
5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych	27
5.3. Opis badań	28
5.4. Kryteria populacji docelowej.....	29

5.5.	Ocena jakości badań.....	31
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	31
5.5.2.	Opis komparatora.....	31
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	31
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	31
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	32
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	32
5.6.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	32
6.	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	33
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej.....	33
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	38
6.3.	Podsumowanie siły interwencji.....	42
7.	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	44
7.1.	Dane wejściowe do modelu.....	44
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	44
7.3.	Model farmakoekonomiczny.....	44
7.3.1.	Założenia.....	44
7.3.2.	Dane wejściowe.....	46
7.3.3.	Wyniki.....	46
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	48
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	50
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	51
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	52
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	52
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	52
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	52
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego.....	52
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	52
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	52
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	53
9.1.	Populacja docelowa.....	53
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	53
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne.....	53
10.	PIŚMIENNICTWO.....	54
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	56
11.1.	Fragmety EPAR.....	56
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	57
11.3.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych.....	58
11.4.	Strategie wyszukiwania.....	62

11.5. Diagramy selekcji publikacji	64
11.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	65
11.6.1. Opinie ekspertów klinicznych	65
11.6.2. Opinie organizacji pacjenckich.....	68

WYKAZ SKRÓTÓW

ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BD	brak danych
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EAC	gruczolakorak przełyku (ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>)
EC/OC	rak przełyku (ang. <i>oesophageal cancer</i>)
ESCC/OSCC	rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oceniający jakość życia w chorobie nowotworowej
EORTC QLQ-OES18	Kwestionariusz EORTC QLQ-OES18 oceniający jakość życia u pacjentów z rakiem przełyku
LAG3	gen aktywacji limfocytów (ang. <i>Lymphocyte-Activation Gene</i>)
TIM-3	immunoglobulina komórek T i białko 3 zawierające domenę mucyny (ang. <i>T-cell Immunoglobulin and Mucin domain 3</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GHS	ogólny stan zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICC	chemioterapia wybrana przez badacza (ang. <i>investigator choice of chemotherapy</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)

imAEs	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
ITT	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intent-to-treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KW	Konsultant Wojewódzki
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1/PDL-1	białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PSM	ang. <i>partitioned survival model</i>
PT	preferowany termin (ang. <i>preferred term</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAS	grupa analizy bezpieczeństwa (ang. <i>Safety Analysis Sets</i>)
SCAR	ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>)
TAP	wynik dodatni w obszarze guza (ang. <i>Tumour Area Positivity score</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QALY	długość życia skorygowana o jego jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UN	niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WPT	próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>)
YLL	utrącone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (kod ATC: L01FF09) z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie. Leczenie produktem Tevimbra należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Tevimbra w dniu 6 października 2023 roku straciła status leku sierocego. Została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 września 2023 roku. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update report*, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

Warto zauważyć, że dwie zalecane przez towarzystwa naukowe substancje, tj. niwolumab oraz pembrolizumab (niwolumab jest refundowany dla pacjentów z OSCC w ramach programu lekowego), a także oceniana technologia należą do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (inhibitory PD-1/PDL-1), w związku z czym ich mechanizm działania jest analogiczny. Dla leków „me-too”, które mają podobną strukturę chemiczną i zbliżony profil aktywności, pożądanym jest, aby nowo wprowadzana cząsteczka charakteryzowała się istotnie lepszą skutecznością i bezpieczeństwem, jak i znacząco niższą ceną. Mając to na uwadze lek Tevimbra powinien być rozpatrywany jako element wspólnej grupy limitowej z wykonaną analizą minimalizacji kosztów.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W Polsce rejestruje się rocznie około 1 450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie 1 645 (w tym: 1 311 zgonów wśród mężczyzn i 334 zgonów wśród kobiet).

Nowotwory przełyku są histologicznie klasyfikowane jako rak płaskonabłonkowy (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC/OSCC) lub gruczolakorak (ang. *esophageal adenocarcinoma*, EAC), i różnią się patologią, lokalizacją i rokowaniem. Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż.; >90% zachorowań stanowią rak płaskonabłonkowy (zachorowalność spada) i gruczolakorak (zachorowalność rośnie). Dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Główne czynniki ryzyka raka płaskonabłonkowego w krajach zachodnich obejmują palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy.

W Polskich wytycznych z 2015 roku oraz w wytycznych ASCO 2023 nie przedstawiono żadnych schematów leczenia dla pacjentów w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z najaktualniejszymi wytycznymi, NCCN oraz ESMO, jako terapię dla ocenianej populacji, zaleca się zastosowanie chemioterapii z wykorzystaniem taksanów lub irynotekanu, ale również leczenie niwolumabem lub – w wybranych przypadkach – pembrolizumabem. Wszystkie z odnalezionych wytycznych powstały przed zarejestrowaniem ocenianej technologii, w związku z czym w żadnym z dokumentów tislelizumab nie został uwzględniony.

Przedmiotem oceny AOTMiT w zbliżonym do ocenianego wskazaniu były trzy substancje czynne: niwolumab, paklitaksel oraz karboplatyna. Niwolumab zyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz Rady Przejrzystości. Pozostałe dwie substancje dostały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości w ramach zastosowania off-label.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny obejmują: niwolumab (w ramach programu lekowego B.58) oraz cisplatynę, karboplatynę, fluorouracyl, irynotekan, paklitaksel, siarczan bleomycyny, doksorubicynę, epirubicynę, lanreotyd (w ramach chemioterapii).

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, oceniana technologia została oznaczona jako najskuteczniejsza, a populację, która kwalifikowałaby się do leczenia, określono na 50% populacji pacjentów

ze wskazanym rozpoznaniem. Poza kryteriami włączenia oraz badaniami z zakresu monitorowania leczenia wymienionymi w EPAR Tevimbra, zaznaczono, że zasadne byłoby wykonanie badania poziomu ekspresji PD-L1, ze względu na korzystniejsze wyniki dla tej subpopulacji. Z kolei Prezes Fundacji EuropaColon Polska odniósł się jedynie do problemu zdrowotnego. Wskazała, że nie zna opisywanej technologii ani pacjentów którzy by z niej korzystali w związku z czym nie jest w stanie określić jej wad i zalet. Natomiast podkreśliła, że jeśli wnosi do leczenia i jakości życia pacjenta cokolwiek więcej niż dotychczasowe terapie to z pewnością warta jest refundacji dla potrzebujących.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Szacowana docelowa populacja w pierwszym roku wynosi około 20 osobo-lat. Ponieważ lek podawany jest do progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, a mediana PFS wyniosła w badaniu rejestracyjnym 1,6 miesiąca (z kolei wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych: ok. 2,3 miesiąca) zatem nie należy się spodziewać kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że roczna populacja w okresie stabilnym wyniesie ok. 35 osobo-lat.

Prezentowane wyniki przedstawiają wartości dla potencjalnej populacji docelowej w ramach szacunków na podstawie dostępnej literatury oraz danych epidemiologicznych. Z uwagi na brak szczegółowych informacji w zakresie ilości osób z określonym typem histologicznym nowotworu, stopniem zaawansowania choroby czy też historii leczenia oraz stanem sprawności pacjentów, do powyższych szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością, ponieważ szacowanie populacji obarczone jest dużym ryzykiem.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Tevimbra w monoterapii u dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, oceniano w wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy, gdzie jako komparator zastosowano chemioterapię wybraną przez badacza (paklitaksel lub docetaksel lub irynotekan). Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż populację w znacznej większości stanowili Azjaci, jedynie niecałe 20% stanowiły osoby rasy białej i kaukaskiej. Dodatkowym ograniczeniem w badaniu RATIONALE-302 jest wysoce wyselekcjonowana populacja, nie zastosowanie zaślepienia, brak niezależnej oceny wyników oraz krótki okres obserwacji.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest zastosowanie niewłaściwego komparatora (wskazane byłoby przeprowadzenia bezpośredniego porównania z innymi lekami o analogicznym mechanizmie działania tj. niwolumabem oraz pembrolizumabem stosowanymi w pokrywających się wskazaniach). Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Przedłożone dane dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu RATIONALE-302 wykazały statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę OS w porównaniu z chemioterapią. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,6 miesiący (95% CI: 7,5; 10,4) w ramieniu interwencji i 6,3 miesiący (95% CI: 5,3; 7,0) w ramieniu komparatora (HR=0,70 [95% CI: 0,57; 0,85]; p=0,0001). Warto zauważyć, że w przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem ekspresji PD-L1, wyniki nie faworyzowały żadnej z metod z leczenia (HR=0,83; 95% CI: 0,62; 1,12).

W analizie jakości życia nie wykazano, że poprawa QoL jest uważana za znaczącą klinicznie. Ponadto wiarygodność wyników HRQoL jest utrudniona przez otwarty projekt badania rejestracyjnego.

W zakresie przeżycia wolnego od progresji wyniki nie przemawiają za wyższością którejkolwiek z metod leczenia. Mediana PFS wyniosła 1,6 (95% CI: 1,4; 2,7) miesiąca w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z 2,1 (95% CI: 1,5; 2,7) miesiąca w ramieniu chemioterapii wybranej przez badacza (ICC), stratyfikowany HR=0,83 (95% CI: 0,67; 1,01, p=0,0292).

Ogólny potwierdzony odsetek odpowiedzi wynosił 15,2% (95% CI: 11,1; 20,2) w ramieniu tislelizumabu w porównaniu do 6,6% (95% CI: 3,9; 10,4) w ramieniu ICC. Iloraz szans wyniósł 2,57 (95% CI: 1,40 do 4,71) między ramionami. Z kolei czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 7,1 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,3) dla ramienia interwencji natomiast dla ramienia komparatora 4,0 miesiąca (95% CI: 2,1; 8,2).

Podsumowanie bezpieczeństwa

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (73,3% vs 93,8%), zdarzeń niepożądanych z wszystkich przyczyn i związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 (46,3% vs 67,9% i 18,8% vs 55,8%), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem (14,5% vs 19,6%) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki (19,2% vs 26,7% i 22,7% vs 47,9%) była mniejsza w ramieniu tislelizumabu niż w ramieniu ICC w badaniu BGB-A317-302. Podobną częstość w obu ramionach leczenia odnotowano w przypadku SAE ze wszystkich przyczyn (41,6% vs 43,8%) i AE prowadzących do zgonu (13,7% vs 11,7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie tislelizumabu w badaniu 302 ($\geq 15\%$) były niedokrwistość (30,6%), zmniejszenie masy ciała (23,1%), kaszel (16,9%), gorączka (16,1%), zmniejszenie apetytu (15,7%) i zaparcia (15,3%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku zasadniczo odzwierciedlają znany profil toksyczności inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii.

1.6 Ocena farmakoekonomiczna

Z uwagi na brak dostępności ceny dla ocenianej technologii (stan na dzień 01.02.2024 r.) w [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii i oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Tevimbra.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki czas obserwacji w badaniu, badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby głównie na populacji azjatyckiej, nieprawidłowy komparator, brak niezależnej oceny wyników, znaczna niejednorodność populacji) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Ze względu nie niepewność związaną z efektywnością ocenianej technologii w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej należałoby rozważyć pogłębione mechanizmy RSS (na przykład zwrot kosztów, w przypadku krótszego utrzymywania się efektów).

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”: niwolumab;
 - w ramach chemioterapii: fluorouracyl, irynotekan, paklitaksel.
 - Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczą populacji w wieku 61,5 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 15,69 lat. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Tevimbrą oszacowano na 0,99 (14,70 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,81 lat dla komparatora, tj. chemioterapii wybranej przez badacza w badaniu rejestracyjnym (14,88 utraconych lat życia).
2. Siła interwencji
 - Skuteczność (interwencja vs komparator):
 - Mediana przeżycia całkowitego: 8,6 miesiące (95% CI: 7,5; 10,4) vs 6,3 miesiące (95% CI: 5,3; 7,0); HR=0,70 (95% CI: 0,57; 0,85; p=0,0001).
 - Dla populacji z dodatnim wynikiem PD-L1 (TAP \geq 10%): mediana OS: 10,3 miesiące (95% CI: 8,5; 16,1) vs. 6,8 miesiące (95% CI: 4,1; 8,3); HR= 0,54 (95%CI: 0,36; 0,79; p=0,0006).
 - Dla populacji z ujemnym wynikiem PD-L1 (TAP<10%): mediana OS: 7,5 miesiąca (95% CI: 5,5; 8,9) i 5,8 miesiąca (95% CI: 4,8; 6,9); HR=0,83 (95% CI: 0,62; 1,12).
 - Biorąc pod uwagę margines opisanych różnic w wynikach HRQoL, poprawa QoL nie jest uważana za znaczącą klinicznie. Ponadto wiarygodność wyników HRQoL jest utrudniona przez otwarty projekt badania rejestracyjnego.

-
- Mediana PFS: 1,6 (95% CI: 1,4; 2,7) miesiąca vs 2,1 (95% CI: 1,5; 2,7) miesiąca, stratyfikowany HR=0,83 (95% CI: 0,67; 1,01, p=0,0292).
 - Potwierdzony ORR: 15,2% (95% CI: 11,1; 20,2) vs 6,6% (95% CI: 3,9; 10,4), z różnicą obiektywnego odsetka odpowiedzi wynoszącą 8,6% (95% CI: 3,3; 13,9) i ilorazem szans wynoszącym 2,57 (95% CI: 1,40 do 4,71) między 2 ramionami.
 - Wskaźnik DOR: 7,1 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,3) vs 4,0 miesiące (95% CI: 2,1; 8,2).
 - Bezpieczeństwo (interwencja vs komparator):
 - TEAEs: 73,3% vs 93,8%.
 - TEAEs stopnia ≥ 3 : 18,8% vs 55,8%.
 - Poważne TEAEs: 14,1% vs 19,6%.
 - Przerwanie leczenia z powodu TEAEs: 6,7% vs 13,8%.
 - Śmierć związana z TEAEs: 2,7% vs 3,3%.
3. Jakość dowodów naukowych
- Randomizowane badanie III fazy, co do którego zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane RoB 2.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: niewłaściwy komparator, populacja azjatycka (80%).
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 200.
 - Roczna populacja w okresie stabilnym: 34 osobo-lat (lek podawany jest do progresji przy czym oczekiwana mediana PFS wyniosła 2,31 miesiąca zatem pacjenci nie będą ulegać kumulacji).

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Každy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tislelizumabu. Každy fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu. Dostępne opakowania: - 1 fiolka, 100 mg/10 ml - opakowanie zbiorcze: 2 (2 x 1) fiolki Brak kodów GTIN.
Substancja czynna	Tislelizumab
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. ICD-10: C15 – Nowotwór złośliwy przełyku ¹ ICD-11: 2B70.1 – Rak płaskonabłonkowy przełyku ² ORPHA: 99977 ³
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Tevimbra stosowanego w monoterapii.
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	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. <i>cell-based assays</i>) w warunkach <i>in vitro</i> .
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1) Kod ATC: L01FF09
Status leku sierocego	Nie Został wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych w październiku 2023 r. Nr oznaczenia UE: EU/3/20/2357.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Firma, która wprowadza lek Tevimbra do obrotu, dostarczy pacjentom kartę ostrzegawczą zawierającą informacje na temat zagrożeń związanych z potencjalnymi działaniami niepożądanymi związanymi z układem odpornościowym oraz instrukcje dotyczące kontaktu z lekarzem w razie wystąpienia objawów. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	19 września 2023 1 fiolka: nr pozwolenia EU/1/23/1758/001 2 fiolki: nr pozwolenia EU/1/23/1758/002
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Źródło: ChPL Tevimbra oraz <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1758.htm> [dostęp: 06.10.2023].

Lek Tevimbra jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku, który rozprzestrzenił się do innych części ciała, był już leczony lekami przeciwnowotworowymi i nie może być usunięty chirurgicznie.

¹ <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C15> [dostęp: 06.10.2023].

² <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1417891145> [dostęp: 06.10.2023].

³ https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=14550&lng=en [dostęp: 09.10.2023].

Tevimbra jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną tislelizumab. Jest to przeciwciało monoklonalne, będące rodzajem białka, które zostało opracowane w celu wykrywania i przyłączania się do konkretnego celu w organizmie zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), który znajduje się na powierzchni limfocytów T i B (będących rodzajem krwinek białych wchodzących w skład układu immunologicznego, czyli naturalnego układu obronnego organizmu). Po aktywacji PD-1 przez komórki nowotworowe, PD-1 może wyłączyć aktywność limfocytów T. Blokując PD-1 lek Tevimbra zapobiega wyłączeniu aktywności limfocytów T pacjenta przez PD-1, wspomagając układ odpornościowy pacjenta w walce z nowotworem złośliwym.

Warto zauważyć, że dwie zalecane przez towarzystwa naukowe substancje, tj. niwolumab oraz pembrolizumab (niwolumab jest refundowany dla pacjentów z OSCC), a także oceniana technologia należą do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (inhibitory PD-1/PDL-1), w związku z czym ich mechanizm działania będzie analogiczny.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w zależności od stopnia nasilenia objawów, zaleca się wstrzymać lub zakończyć leczenie i nie wznawiać podawania produktu leczniczego Tevimbra. W przypadku reakcji związanych z infuzją, w zależności od stopnia nasilenia, zaleca się rozważyć premedykację i zmniejszenie szybkości infuzji, przerwanie podawania leku a następnie wznowienie po ustąpieniu reakcji lub zakończenie leczenia i nie wznawiania podawania leku.

W ChPL Tevimbra nie zamieszczono informacji na temat specjalnych warunków stosowania dla szczególnych grup pacjentów.

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj. sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, Polisorbit 20, wodę do wstrzykiwań.

Należy unikać stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w chwili rozpoczynania leczenia, przed rozpoczęciem podawania tislelizumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność. Jednak po rozpoczęciu leczenia tislelizumabem można podać kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Tislelizumabu nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu.

Tislelizumabu nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu.

Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych produktu Tevimbra u noworodków/dzieci karmionych piersią, kobietom należy poradzić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Tevimbra.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tevimbra oraz na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia do badania rejestracyjnego dla ocenianej technologii, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia tislelizumabem powinna obejmować:

- badanie histologiczne w celu potwierdzenia raka płaskonabłonkowego przełyku;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczanie stężenia glukozy;
- oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie poziomu sodu, potasu;

- badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów: tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych;
- badanie oznaczenie poziomu T3, T4 i TSH;
- test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;
- badania obrazowe w celu rozpoznania aktywnych przerzutów w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych;
- badanie w kierunku infekcji HIV, HBV i HCV;
- RTG klatki piersiowej w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc.

2.2.2.2. **Monitorowanie**

Należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę, gdy zachodzi podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć alternatywne przyczyny, w tym zakażenie.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. U pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy przeprowadzić ocenę radiologiczną oraz wykluczyć przyczyny powikłań o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby oraz zmian parametrów czynności wątroby. Próby wątrobowe należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia.

Reakcje skórne o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) (np. zapowiadająca chorobę gorączka, objawy grypopodobne, zmiany dotyczące błony śluzowej lub postępująca wysypka skórna).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Należy wykluczyć przyczyny o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Zaburzenia tarczycy. Pacjentów należy kontrolować (rozpoczynając leczenie, regularnie w trakcie leczenia oraz w zależności od wskazań klinicznych na podstawie oceny klinicznej) pod kątem zmian parametrów czynności tarczycy oraz klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń tarczycy.

Niedoczynność kory nadnerczy. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niedoczynności kory nadnerczy. Należy rozważyć kontrolę parametrów czynności nadnerczy i stężenia hormonów.

Zapalenie przysadki mózgowej. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej/niedoczynności przysadki mózgowej. Należy rozważyć kontrolę czynności przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Cukrzyca typu 1. Pacjentów należy kontrolować pod kątem hiperglikemii oraz innych przedmiotowych i podmiotowych objawów cukrzycy.

Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem zmian parametrów czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy), a inne przyczyny zaburzeń czynności nerek należy wykluczyć.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Tevimbra, podczas badania rejestracyjnego oceny guza dokonywano co 6 tygodni w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 9 tygodni.

Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Tevimbra (100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Substancją czynną leku jest tislelizumab (kod ATC: L01FF09) – wariant humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowany przeciwko PD-1, wiążący się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Lek podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie. Lek stosuje się do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dostępne są substancje o analogicznym mechanizmie działania stosowane w zbliżonym wskazaniu tj. niwolumab oraz pembrolizumab (niwolumab jest refundowany dla pacjentów z OSCC w ramach programu lekowego).

Lek Tevimbra nie posiada statusu leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19.09.2023 r.

Badania wymagane do diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt jest niewielki i nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne ⁴

ICD-10:

C15 – Nowotwór złośliwy przełyku

ICD-11:

2B70.1 – Rak płaskonabłonkowy przełyku

Kod ORPHA:

99977

Rak przełyku (ang. *oesophageal cancer*, EC/OC) jest ósmym najczęściej występującym nowotworem i szóstą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z rakiem na świecie, z szacunkową liczbą 604 100 nowych przypadków i 544 076 zgonów (5,5% wszystkich zgonów z powodu raka) odnotowanych w 2020 r. Rak przełyku jest rzadką chorobą w Europie, jego roczna zachorowalność wynosi około 1/13 300 (według Orphanet).

Nowotwory przełyku są histologicznie klasyfikowane jako rak płaskonabłonkowy (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC/OSCC) lub gruczolakorak (ang. *esophageal adenocarcinoma*, EAC), które różnią się patologią, lokalizacją i rokowaniem. Chociaż rak płaskonabłonkowy stanowi ~90% przypadków raka przełyku na całym świecie, wskaźniki umieralności związane z EAC rosną i przewyższyły wskaźniki raka płaskonabłonkowego w kilku regionach Unii Europejskiej. Rak przełyku występuje rzadko u młodych ludzi, a częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem, osiągając szczyt w siódmej i ósmej dekadzie życia. EAC występuje trzy do czterech razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, podczas gdy rozkład płci jest bardziej wyrównany w przypadku OSCC. Główne czynniki ryzyka płaskonabłonkowego w krajach zachodnich obejmują palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

OSCC zwykle przebiega bezobjawowo aż do zaawansowanego stadium choroby, a typowymi objawami są dysfagia (początkowo przy pokarmach stałych, a następnie płynnych) i utrata masy ciała. 5-letnie przeżycie w przypadku choroby zlokalizowanej miejscowo wynosi 32,0%, ale spada do 24,0% w przypadku choroby zaawansowanej regionalnie i 6,1% dla pacjentów z przerzutami odległymi. Pacjenci zdiagnozowani lub leczeni gdy już doszło do progresji OSCC mają bardzo złe rokowania.

W zależności od sytuacji klinicznej, pacjenci z zaawansowanym OSCC (przerzutowym, nieresekcyjnym lub nawrotowym po leczeniu) mają różne opcje leczenia paliatywnego. Podwójna chemioterapia oparta na platynie (cisplatyna/oksalipiatyna/karboblatyna z połączeniu z fluoropirymidyną lub taksanami) jest zwykle oferowana jako terapia paliatywna pierwszego rzutu, mająca na celu wydłużenie przeżycia pacjentów w dobrym stanie sprawności. Pacjentom niekwalifikującym się do leczenia (ECOG PS >1) oferuje się najlepszą opiekę wspomagającą. Miejscowe metody leczenia, takie jak radioterapia (w tym radioterapia zewnętrzna lub brachyterapia) i terapie endoskopowe (stenty) są stosowane w leczeniu objawowym niedrożności i dysfagii. W październiku 2020 r. niwolumab otrzymał pozytywną opinię EMA jako monoterapia w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym OSCC po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i platynie.

Skuteczność chemioterapii paliatywnej stosowanej w 2. linii leczenia zaawansowanego i/lub przerzutowego OSCC została określona jako ograniczona, z mniej niż 20% pacjentów odpowiadających na leczenie i słabym długoterminowym przeżyciem (mediana OS około 3 do 7 miesięcy).

⁴ EPAR Tevimbra, s. 10 – 11.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.10.2023 r., aktualizację wykonano 10.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych:

Wszystkie z odnalezionych wytycznych powstały przed zarejestrowaniem ocenianej technologii, w związku z czym w żadnym z dokumentów lek Tevimbra nie został uwzględniony.

W Polskich wytycznych z 2015 roku oraz w wytycznych ASCO 2023 nie przedstawiono żadnych schematów leczenia dla pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiałego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, NCCN oraz ESMO, jako terapię dla ocenianej populacji, zaleca się zastosowanie chemioterapii z wykorzystaniem taksanów lub irynotekanu, ale również leczenie niwolumabem lub – w wybranych przypadkach – pembrolizumabem.

Wnioski:

Warto zauważyć, że dwie zalecane przez towarzystwa naukowe substancje, tj. niwolumab oraz pembrolizumab, a także oceniana technologia należą do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (inhibitory PD-1/PDL-1), w związku z czym ich mechanizm działania będzie analogiczny.

Badanie rejestracyjne dla leku Tevimbra było badaniem dwuramiennym, gdzie ocenianą technologię porównywano z chemioterapią wybraną przez badacza (paklitaksel, docetaksel lub irynotekan).

W ocenie Analityków, jako ramię porównawcze powinien być zastosowany lek z tej samej grupy ATC (niwolumab lub pembrolizumab). Oba leki uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE, w 2015 r., jednak wskazania dotyczące raka przełyku zostało dodane w późniejszym terminie. Badanie rejestracyjne dla ocenianej technologii rozpoczęło się w 2018 r., w związku z czym nie było wówczas możliwości uwzględnienia obecnie stosowanych terapii jako komparatora.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Tevimbra i substancja czynna tislelizumab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: Nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Opdivo (nivolumabum)				
167/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku	Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)	Stanowisko RP nr 13/2022	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0, Niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia populacji do pacjentów w skali ECOG = 0-1. Rada Przejrzystości zwraca uwagę na potrzebę pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Za refundacją niwolumabu przemawia skuteczność w zakresie OS, poprawa jakości życia, profil bezpieczeństwa porównywalny do obecnie refundowanych komparatorów, a także możliwość zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku.
	Rekomendacja nr 14/2022 z dnia 10 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)	Rekomendacja Prezesa nr 14/2022	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika. Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu (NIWO) u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z monoterapią taksanami (CHT), w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS). Zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77, p=0,019; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79, p=0,0264). Należy podkreślić, że oprócz monoterapii taksanami (paklitaksel i docetaksel), jako komparator wskazano irynotekan, który jest substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej brak

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				jest badań umożliwiających porównanie tych technologii, co stanowi główne ograniczenie wnioskowania z przedłożonego raportu wnioskodawcy
Paklitaxel				
	Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną paclitaxelum w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych	Paclitaxelum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2023	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną paclitaxelum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wskazaniach dla kodów ICD-10: (...)• C15 – nowotwór złośliwy przełyku; • C15.0 – szyjna część przełyku; • C15.1 – piersiowa część przełyku; • C15.2 – brzuszna część przełyku; • C15.3 – górna trzecia część przełyku; • C15.4 – środkowa trzecia część przełyku; • C15.5 – dolna trzecia część przełyku; • C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku; • C15.9 – przełyk, umiejscowienie nieokreślone.(...) Wskazano, że zastosowanie paklitakselu w wymienionych wskazaniach jest zgodne z aktualnymi standardami i wytycznymi światowych towarzystw naukowych.
Karboplatyna				
	Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną carboplatinum w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych	Carboplatinum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2023	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną carboplatinum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wskazaniach dla kodów ICD-10: <ul style="list-style-type: none"> • C15 – nowotwór złośliwy przełyku; • C15.0 – szyjna część przełyku; • C15.1 – piersiowa część przełyku; • C15.2 – brzuszna część przełyku; • C15.3 – górna trzecia część przełyku; • C15.4 – środkowa trzecia część przełyku; • C15.5 – dolna trzecia część przełyku; • C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku; • C15.9 – przełyk, umiejscowienie nieokreślone. <u>Główne argumenty decyzji</u> 1. Dostępne wytyczne kliniczne uznają karboplatynę w skojarzeniu z paklitakselem za efektywną i bezpieczną terapię w nowotworach przełyku. 2. Oszczędności dla budżetu płatnika.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

Substancja czynna tislelizumab nie była wcześniej oceniana przez Agencję. Przedmiotem oceny AOTMiT była natomiast inna substancja czynna, wymieniana jako opcja leczenia we wskazanej populacji przez zagraniczne towarzystwa naukowe: niwolumab. Odnaleziona ocena dotyczyła zastosowania leku Opdivo u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. Populacja ta pokrywa się zatem z populacją dla ocenianej technologii.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab). Jako uzasadnienie podano wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z monoterapią taksanami. Należy zaznaczyć, że niwolumab należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co oceniana technologia, zatem charakteryzują się zbliżonymi mechanizmami działania.

Dodatkowo oceniano dwie substancje: paklitaksel oraz karboplatynę w celu objęcia ich refundacją poza wskazaniami ujętymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. dla kodu ICD-10 C15 wraz z rozszerzeniami. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie tych terapii ze środków publicznych za argument podając przede wszystkim uznanie tych preparatów przez towarzystwa naukowe jako leczenie efektywne i bezpieczne w wyżej wspomnianych wskazaniach.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: taksany, iryrotekan, niwolumab;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: chemioterapia z wykorzystaniem taksanów lub iryrotekanu, fluorouracyl+iryrotekan, iryrotekan+cisplatyna, docetaksel+iryrotekan, niwolumab, pembrolizumab, entrektytib lub larotrektytib;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: w głównym badaniu rejestracyjnym komparatorem był paklitaksel, docetaksel oraz iryrotekan; w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne.

Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁵ z dnia 11 grudnia 2023 r. we wskazaniu: ICD-10: C15 rak przełyku (II linia leczenia) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”: niwolumab;
- w ramach chemioterapii: cisplatyna, karboplatyna, fluorouracyl, iryrotekan, paklitaksel, siarczan bleomycyny, doksorubicyna, epirubicyna, lanreotyd.

3.5. Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 9 października 2023 r., aktualizację wykonano 10 stycznia 2024 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „*Esophageal cancer*”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „inhibitory PD-1/PDL-1”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki, nad którymi badania zostały zawieszono lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 6 produktów leczniczych. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy przełyku zawarte w bazie Biomedtracker zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: rak przełyku

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Imfinzi	Durvalumab	AstraZeneca PLC	Układ immunologiczny	Inhibitor PD-L1; przeciwciało monoklonalne	III	44%	52%	–	Dożylna

⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 10.01.2024 r.]

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
RG6139	BD	Roche Holding AG	Układ immunologiczny	Inhibitor PD-1; LAG3/CD223; przeciwciało monoklonalne	II	11%	2%	01/01/25 – 31/12/26	BD
RG7769	BD	Roche Holding AG	Układ immunologiczny	Inhibitor PD-1; TIM-3; przeciwciało monoklonalne	I	5%	1%	–	Dożylna
Sintilimab	Sintilimab	Innovent Biologics, Inc.	Układ immunologiczny	Inhibitor PD-1; przeciwciało monoklonalne	III	50%	42%	–	Dożylna
Tecentriq	Atezolizumab	Roche Holding AG	Układ immunologiczny	Inhibitor PD-L1; przeciwciało monoklonalne	III	44%	52%	01/01/24 – 31/12/24	Dożylna
Loqtorzi	Toripalimab	Coherus BioSciences, Inc.	Układ immunologiczny	Inhibitor PD-1; przeciwciało monoklonalne	III	50%	88%	Teraz – 31/01/24	Dożylna

LAG3 – gen aktywacji limfocytów (ang. *Lymphocyte-Activation Gene*); TIM-3 – immunoglobulina komórek T i białko 3 zawierające domenę mucyny (ang. *T-cell Immunoglobulin and Mucin domain 3*); BD – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=273> [dostęp: 10.01.2024].

Podsumowanie/wnioski:

W bazie Biomedtracker odnaleziono 4 leki w trakcie badań klinicznych o prawdopodobieństwie zatwierdzenia (LoA) >30%. Wszystkie odnalezione pozycje należą do tego samego typu cząsteczki oraz działają na ten sam obszar terapeutyczny, a więc stanowią one podobny rodzaj technologii do ocenianego w niniejszym raporcie produktu leczniczego Tevimbra.

3.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi: jedną od Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie onkologii klinicznej a drugą z Fundacji EuropaColon Polska. Szczegóły przedstawiono w załączniku 11.6. Poniżej zestawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Zgodnie z opinią dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią będzie wynosiła ok. 50% populacji chorych z OSCC. Wskazane opcje leczenia przez KW to: 5-fluorouracyl+irinotecan, paklitaksel, niwolumab oraz docetaksel. W ocenie pani doktor zasadnym byłoby wykonanie oceny nadekspresji PD-L1 podczas kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, ze względu na zdecydowanie lepsze wyniki w badaniu BGB-A317-302 dla subpopulacji z wynikiem >10. Jako kryteria wykluczenia wymieniono również wcześniejsze leczenie immunologiczne. Opierając się na danych z badania, określono, że leczenie lekiem Tevimbra może trwać do ok. 12 miesięcy. Znaczna przewaga chorych z Azji w badaniu rejestracyjnym, zdaniem KW, mogła mieć wpływ na przedstawione wyniki, w porównaniu do rasy białej i kaukaskiej, z uwagi na różnice pod względem fenotypu, a tym samym genotypu, co mogło wpłynąć na wrażliwość na zastosowane terapie. Istotne jest monitorowanie efektów leczenia za pomocą badań obrazowych (CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej) wg kryteriów RECIST co 2-3 miesiące w celu uniknięcia narażania chorych na niepotrzebne toksyczności jak również aby nie narażać finansów publicznych na niepotrzebne wydatki. Dodatkowo należy wykonywać badania oceniające wydolność narządową, tj.: morfologia z płytkami, badanie moczu, AspAT, AlAT, fosfataza alkaliczna, GGTP, bilirubina, mocznik, kreatynina, klirens kreatyniny, kwas moczowy, elektrolity, TSH, FT3, FT4, EKG, poziom troponiny. Celem obecnego leczenia, z uwagi na chorobę zaawansowaną z progresją po pierwszej linii leczenia, jest uzyskanie dłuższego czasu do progresji, co może mieć wpływ na przeżycie chorych. Zdaniem KW brak jest intencji wyleczenia, które na tym etapie choroby jest niemożliwe, a więc leczenie ma charakter czysto paliatywny zmierzający do wydłużenia życia pacjenta, ale przy zachowanym komfortie życia.

Z kolei w opinii Prezes Fundacji EuropaColon Polska, Igi Rawickiej, zaawansowane nowotwory przełyku mogą być trudne do wyleczenia, w związku z czym wyleczenie może być niemożliwe. W takim przypadku głównym celem leczenia będzie maksymalne przedłużenie życia i zapewnienie pacjentowi maksymalnego komfortu. Zaznaczyła, że nie zna leku Tevimbra ani pacjentów, którzy ewentualnie mieli okazję stosować go w leczeniu, zatem trudno jest się odnieść do jego zalet lub wad. Natomiast podkreślono, że jeśli wnosi do leczenia i jakości życia pacjenta cokolwiek więcej niż dotychczasowe terapie to z pewnością warty jest refundacji dla potrzebujących.

3.7. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W Polsce rejestruje się rocznie około 1 450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok). Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego w ostatnim okresie pozostaje na stałym poziomie, natomiast zachorowalność na gruczolakoraka przełyku szybko się zwiększa.

W 2019 roku w Polsce, rak przełyku stanowił 15. co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a 32. u kobiet, ponadto stanowił 11. przyczynę zgonów spośród nowotworów u mężczyzn, a u kobiet: 24.

W 2018 roku, w Polsce na raka przełyku (ICD-10: C15) zachorowało 1 468 osób (1 161 mężczyzn i 307 kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba nowo zdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet).

Standaryzowany współczynnik zapadalności (standardowej populacji świata – ASW, tzw. Segi standard), w 2019 r. wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013, rekomendowany przez Eurostat) wyniósł odpowiednio: 6,9/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

Śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1 638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 u mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł odpowiednio: 8,2/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.⁶

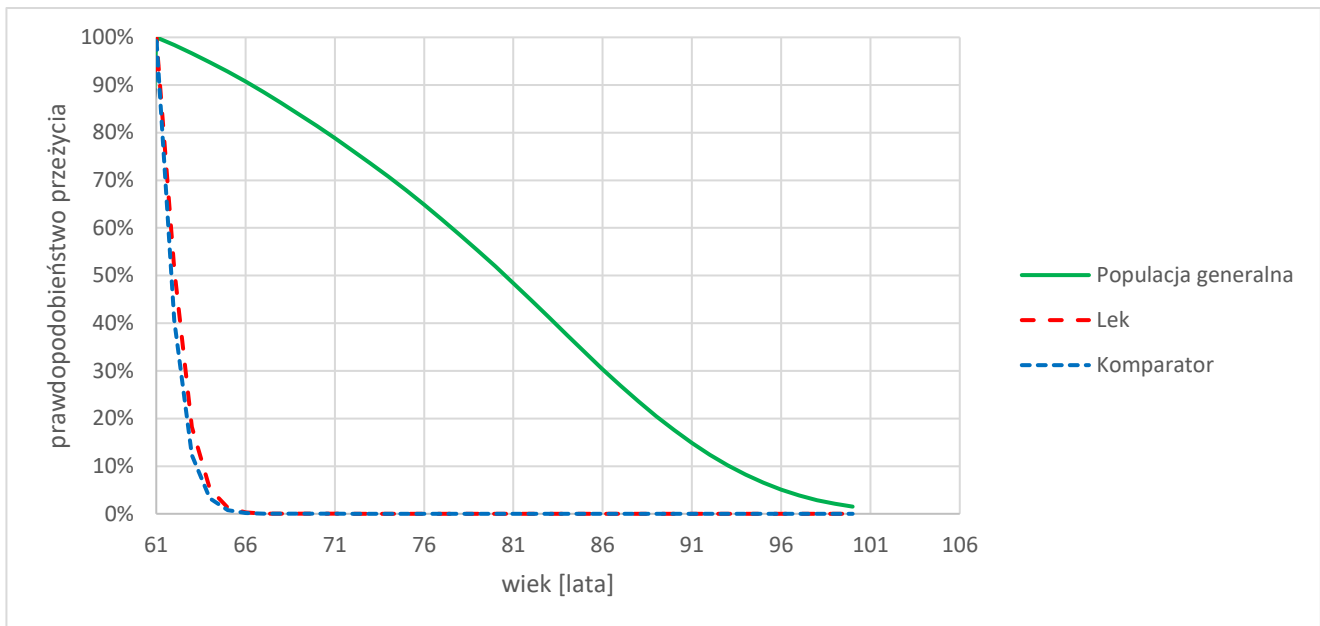
W Tabeli 4 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

Tabela 4. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator (chemioterapia)
Przewidywane lata życia (LY)	15,69	0,99	0,81
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	14,70	14,88
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,18	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	1%	ND

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Karboplatyna we wskazaniu: nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4 C15.5, C15.8, C15.9) Paklitaksel we wskazaniach: nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4 C15.5, C15.8, C15.9) nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (ICD-10: C21, C21.0, C21.1, C21.8) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, Nr: OT.422.1.26.2023, OT.422.1.27.2023, Warszawa, 12 maja 2023 r., str. 10.



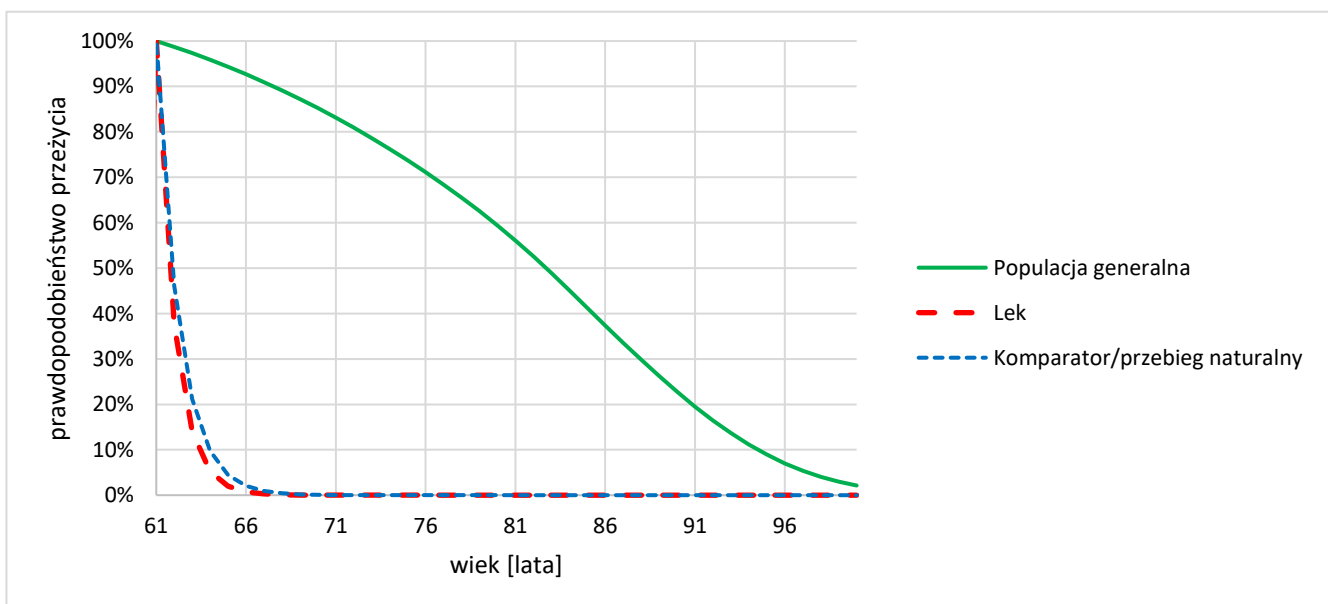
Rysunek 1. Krzywe przeżycia

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 61,5 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 15,7 lat. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Tevimbra oszacowano na 0,99 (14,70 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,81 lat dla komparatora, tj. chemioterapii wybranej przez badacza w badaniu rejestracyjnym (14,88 utraconych lat życia).

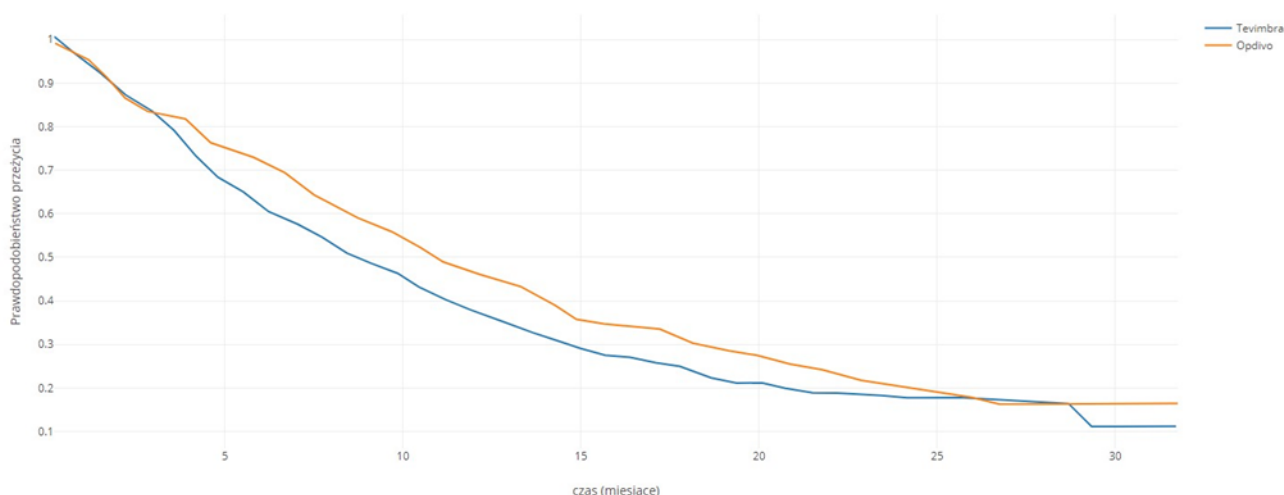
Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 1% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Komentarz Analityków:

Ze względu na możliwość stosowania przez pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku niwolumabu, Analitycy zestawili również krzywe przeżycia dla obu leków w porównaniu do populacji generalnej, jak również krzywe Kaplana-Meiera dla OS. Przebieg krzywych jest podobny i trudno wnioskować o wyższości którejkolwiek z technologii. Należy mieć jednak na uwadze, że jest to jedynie zestawienie surowych wyników z dwóch różnych badań i należy je interpretować z dużą ostrożnością. Wskazane jest zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa obu leków bezpośrednio.



Rysunek 2. Krzywe przeżycia – Tevimbra vs Opdivo



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS dla Tevimbry i Opdivo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Opdivo s. 109 oraz ChPL Tevimbra s. 20.

3.8. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nowotwory przełyku są histologicznie klasyfikowane jako rak płaskonabłonkowy (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC/OSCC) lub gruczolakorak (ang. *esophageal adenocarcinoma*, EAC), które różnią się patologią, lokalizacją i rokowaniem. Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż.; >90% stanowią rak płaskonabłonkowy (zachorowalność spada) i gruczolakorak (zachorowalność rośnie). Dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Główne czynniki ryzyka płaskonabłonkowego w krajach zachodnich obejmują palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy.

W Polskich wytycznych z 2015 roku oraz w wytycznych ASCO 2023 nie przedstawiono żadnych schematów leczenia dla pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, NCCN oraz ESMO, jako terapię dla ocenianej populacji, zaleca się zastosowanie chemioterapii z wykorzystaniem taksanów lub irynotekanu, ale również leczenie niwolumabem lub – w wybranych przypadkach – pembrolizumabem. Wszystkie z odnalezionych wytycznych powstały przed zarejestrowaniem ocenianej technologii, w związku z czym w żadnym z dokumentów lek Tevimbra nie został uwzględniony.

Przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu zbliżonym do ocenianego były trzy substancje czynne: niwolumab, paklitaksel oraz karboplatyna. Niwolumab zyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz Rady Przejrzystości. Pozostałe dwie substancje dostały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości w ramach zastosowania off-label.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny obejmują: niwolumab (w ramach programu lekowego B.58) oraz cisplatyna, karboplatyna, fluorouracyl, irynotekan, paklitaksel, siarczan bleomycyny, doksorubicyna, epirubicyna, lanreotyd (w ramach chemioterapii).

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, oceniana technologia została oznaczona jako najskuteczniejsza, a populację, która kwalifikowałaby się do leczenia, określono na 50% populacji pacjentów ze wskazanym rozpoznaniem. Poza kryteriami włączenia oraz badaniami z zakresu monitorowania leczenia wymienionymi w EPAR Tevimbra, zaznaczono, że zasadne byłoby wykonanie badania poziomu ekspresji PD-L1, ze względu na korzystniejsze wyniki dla tej subpopulacji. Z kolei Prezes Fundacji EuropaColon Polska odniósł się jedynie do problemu zdrowotnego. Wskazała, że nie zna opisywanej technologii ani pacjentów którzy by z niej korzystali w związku z czym nie jest w stanie określić jej wad i zalet. Natomiast podkreśliła, że jeśli wnosi do leczenia i jakości życia pacjenta cokolwiek więcej niż dotychczasowe terapie to z pewnością warto jest refundacji dla potrzebujących.

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, oprócz taksanów jedną z zalecanych opcji w leczeniu drugiej linii raka płaskonabłonkowego przełyku jest terapia niwolumabem, który należy do tej samej grupy

terapeutycznej co oceniana technologia. Zestawienie krzywych przeżycia dla Tevimbry oraz Opdivo nie wskazuje na to aby oceniana technologia charakteryzowała się lepszymi wynikami niż obecnie dostępne leczenie.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Tevimbra jest wskazana do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Lek podawany jest do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego przełyku oraz leczonych pochodnymi platyny zaczerpnięto z AWA Opdivo, gdzie wskazaniem był zaawansowany nawrotowy lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku, który wcześniej był leczony chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15 (wraz z rozszerzeniami) dla lat 2018 – 2020. Warto jednak podkreślić, że wskazany kod ICD-10 nie precyzuje stopnia zaawansowania choroby ani typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy lub gruczolakorak). Natomiast zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Tevimbra, 90% przypadków raka przełyku stanowi typ płaskonabłonkowy.

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C15 (rozpoznanie główne lub współistniejące)

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów		
	2018 r.	2019 r.	2020 r.
ICD-10: C15	4 972	8 089	7 531
Rak płaskonabłonkowy przełyku – 90% populacji z rozpoznaniem C15 (obliczenia własne Analityków)	4 475	7 280	6 778

Źródło: Opracowanie własne Analityków z wykorzystaniem danych z AWA Opdivo, s. 16.

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15 (wraz z rozszerzeniami), u których w roku 2020 zastosowano chemioterapię opartą na platynie. Ze względu na brak informacji, który typ raka przełyku był poddany temu leczeniu oraz podobne schematy leczenia dla obu typów nowotworów, jako wariant maksymalny przyjęto sumę wszystkich pacjentów otrzymujących pochodne platyny a jako wariant minimalny 90% tych osób (zakładając na podstawie EPAR Tevimbra, że taki odsetek choruje na typ płaskonabłonkowy).

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15, leczonych pochodnymi platyny w 2020 r.

Substancja czynna	Liczba pacjentów
Karboplatyna	239
Cisplatyna	388
Suma – wariant maksymalny (100%)	627
Suma – wariant minimalny (90%)	564

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie AWA Opdivo, s. 16.

Co więcej, w EPAR Tevimbra podaje się również, że raptem 50% pacjentów przystępujących do drugiej linii leczenia charakteryzuje się stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG. Uwzględniając tą informację otrzymamy 282 – 314 pacjentów w odpowiedniej kondycji fizycznej.

Skuteczność leczenia chemioterapią opartą na platynie obliczono na podstawie publikacji Victor 2019, w której oceniano efektywność i bezpieczeństwo terapii dla raka przełyku w przerzutami. W zależności od podawanej kombinacji leków tj. platyna + taksany, platyna + irynotekan lub platyna + fluorouracyl, całkowitą lub częściową odpowiedź osiągnięto odpowiednio u 29%, 21,8% oraz 46,2% pacjentów. Przyjęto zatem, że średnio na leczenie

odpowiadało 32,3% chorych. Odsetek nie reagujący na leczenie będzie się kwalifikował do terapii kolejną linią leczenia (67,7%).

Biorąc pod uwagę powyższe, wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może się kształtować na poziomie ok. 190 – 210 pacjentów rocznie.

Tabela 7. Szacowanie populacji

Liczba pacjentów po leczeniu pochodnymi platyny		Odsetek nie odpowiadający na leczenie	Szacunkowa liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia ocenianą technologią
max	282	67,7%	191
min	314		213

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Zważywszy na fakt, że lek podawany jest do progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, a mediana PFS w badaniu rejestracyjnym wyniosła 1,6 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych: ok. 2,31 miesiąca), pacjenci nie będą ulegać kumulacji i ich roczna liczba będzie stała.

Komentarz Analityków:

Z portalu <https://statystyki.nfz.gov.pl/> pobrano informacje dotyczące liczby pacjentów korzystających z leczenia niwolumabem (Opdivo) w ramach programu lekowego dla raka przełyku. W okresie 2021 – 2022 odnotowano 14 osób, którym podano wspomnianą substancję leczniczą⁷. Biorąc pod uwagę, że zarówno niwolumab jak i oceniana technologia należą do tej samej grupy farmakoterapeutycznej a wskazania pokrywają się, warunki uczestnictwa w programie lekowym będą zbliżone dla obu preparatów, zatem populacja kwalifikująca się do leczenia lekiem Tevimbra będzie tożsama, bądź niewiele większa do tej leczoną lekiem Opdivo. Wobec tego można sądzić, że powyższe obliczenia są przeszacowane i ostatecznie populacja będzie znacznie mniejsza.

Dodatkowo założono, że w przypadku gdyby lek Tevimbra został objęty finansowaniem ze środków publicznych, to ze względu na ten sam mechanizm działania i grupę farmakoterapeutyczną co aktualnie stosowany lek Opdivo, przejmie on w całości obecnie leczoną populację. Nie przedstawiono zatem scenariusza z podziałem rynku na dwie podobne do siebie technologie. Dla leków „me-too”, które mają podobną strukturę chemiczną i zbliżony profil aktywności, pożądanym jest, aby nowo wprowadzana cząsteczka charakteryzowała się istotnie lepszą skutecznością i bezpieczeństwem, jak i znacząco niższą ceną.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 200 (190 – 210 zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 200 (190 – 210 zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 34 (32 – 36) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 19 (16 – 18) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 34 (32 – 36) osobo-lat.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 1,6 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych: ok. 2,31 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że roczna populacja w okresie stabilnym wyniesie ok. 34 osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

⁷ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2022-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+CHORYCH+NA+RAKA+PRZE+C5%81YKU%2C+PO+C5%81%C4%84CZENIA+%C5%BBO%C5%81%C4%84DKOWO-PRZE+C5%81YKOWEGO+I+%C5%BBO%C5%81%C4%84DKA&S.ActiveSubstance=NIVOLUMABUM+-+P+-+POZAJELITOWO+%28PARENTERAL%29+-+1+MG&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp: 19.10.2023]

Prawdopodobne jest zatem, że oszacowana populacja kwalifikująca się do leczenia ocenianą technologią będzie mniejsza.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji tislelizumab we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy przełyku przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Tevimbra (tislelizumab) dla wskazania jakim był rak płaskonabłonkowy przełyku, w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, otrzymano 20 rekordów. Większość badań jest w początkowej fazie rozwoju, jedno badanie zostało zakończone – NCT03430843. Było to badanie rejestracyjne III fazy dla produktu leczniczego Tevimbra we wskazaniu ESCC. Nie udostępniono jednak wyników dla tego badania.

5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Tevimbra (tislelizumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 10 października 2023 roku, aktualizację wykonano 10 stycznia 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Tevimbra (tislelizumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3. Opis badań

Do analizy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące zastosowanie tislelizumabu z chemioterapią (BGB-A317-302). Charakterystykę badania włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR produktu leczniczego Tevimbra zidentyfikowano dwa dodatkowe badania wspierające – 001 oraz 102. Ponieważ badania te były badaniami wczesnej fazy, miały na celu potwierdzenie stosowanej dawki oraz ocenę bezpieczeństwa, odstąpiono od ich opisu.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>BGB-A317-302 (RATIONALE-302) NCT03430843</p> <p>Shen 2022 Van Custem 2022 Ajani 2024</p> <p>Typ Badania: Interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: BeiGene</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fazy III; Dwuramienne; Randomizowane; Bez zaślepienia; Wieloośrodkowe. <p>Stratyfikacja:</p> <p>Zastosowano stratyfikację uwzględniając region geograficzny (Azja [z wyłączeniem Japonii] w por. z Japonią w por. ze Stanami Zjednoczonymi/UE), stan sprawności według ECOG (0 w por. z 1) oraz opcję chemioterapii wybraną przez badacza.</p> <p>Hipoteza:</p> <p>Typu superiority (wyższość tislelizumabu nad chemioterapią wybraną przez badacza).</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Dla daty odcięcia danych 1 grudnia 2020 r., mediana czasu trwania obserwacji była dłuższa w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z ramieniem chemioterapii (odpowiednio 8,49 miesiąca vs. 5,8 miesiąca).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączono dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, nawracającym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym OSCC, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia układowego. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie. Z badania wykluczono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie inhibitorem anty-PD-1 i u których doszło do inwazji guza na narządy przylegające do lokalizacji choroby w przetyku (np. aorta lub układ oddechowy). Populacja objęta badaniem składała się głównie z mężczyzn (84,4%), a mediana wieku wynosiła 62,0 lata. Większość pacjentów rekrutowano w ośrodkach w Azji, a w związku z tym 79,7% pacjentów było Azjatami, a 18,9% było rasy białej lub kaukaskiej. U 25% stan sprawności wg ECOG wyniósł 0, a u 75% stan sprawności wg ECOG wyniósł 1. <p>Liczba pacjentów: 512</p> <p>Grupa interwencyjna (tislelizumab): 256 Grupa kontrolna (chemioterapia): 256 w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel: 85, docetaksel: 53, irynotekan: 118. 	<p>Interwencja: tislelizumab podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie.</p> <p>Komparator: chemioterapia wybrana przez badacza (ang. <i>investigator choice of chemotherapy</i>, ICC) z następujących opcji, z których wszystkie były podawane dożylnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel w dawce 135 do 175 mg/m² powierzchni ciała (pc.) w dniu 1., podawany co 3 tygodnie (także w dawkach od 80 do 100 mg/m² pc. w schemacie cotygodniowym w zależności od wytycznych dla leczenia standardowego obowiązujących lokalnie i (lub) w danym kraju), lub docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w dniu 1., podawany co 3 tygodnie, lub irynotekan w dawce 125 mg/m² pc. w dniu 1. i 8., podawany co 3 tygodnie. <p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do jednej z grup. Badacz określał wybór ICC przed randomizacją.</p> <p>Pacjenci byli leczeni produktem Tevimbra lub jednym z ICC do wystąpienia progresji choroby ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1 lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. <i>intent-to-treat</i>, ITT). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS w analizowanej populacji z dodatnim wynikiem PD-L1; odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) oceniane przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1; czas przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) oceniane przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1; czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR) oceniane przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1; jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tevimbra, s. 108 – 109, 117 – 118, ChPL Tevimbra, s.18 – 19, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430843> [dostęp: 11.10.2023].

5.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tevimbra

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<ul style="list-style-type: none"> • 18 lat i więcej. • Histologicznie potwierdzona diagnoza raka płaskonabłonkowego przetyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>, ESCC). • Progresa guza w trakcie lub po leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego nieresekcyjnego / przerzutowego ESCC. 	<p>4.1 Wskazania do stosowania: „...jest wskazany w leczeniu <u>dorośli</u> pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiały <u>płaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii</u> opartej na pochodnych platyny.”</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG przed randomizacją. 	<p>4.4. <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u>: „...początkowy wynik oceny stanu sprawności według ECOG wyższy niż lub równy 2...”</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań laboratoryjnych spełniające poniższe kryteria ≤ 14 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubina całkowita w surowicy ≤ 1,5 x górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN). ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) ≤ 2,5 x ULN (lub ≤ 5,0 x ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby). ○ Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ≥ 30 ml/min/1,73 m². 	<p>4.4. „Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby oraz zmian parametrów czynności wątroby. Próby wątrobowe należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia.” „Pacjentów należy kontrolować pod kątem zmian parametrów czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy), a inne przyczyny zaburzeń czynności nerek należy wykluczyć.”</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Co najmniej jedna mierzalna/nadająca się do oceny zmiana według RECIST v1.1. • Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych. • Wyniki badań laboratoryjnych spełniające poniższe kryteria ≤ 14 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 1500. ○ Liczba płytek krwi ≥ 100 000 komórek/mm³. ○ Hemoglobina ≥ 9 g/dl lub ≥ 5,6 mmol/l. ○ Czas protrombinowy/międzynarodowy współczynnik znormalizowany ≤ 1,5 x ULN. 	<p>Brak odniesienia w ChPL</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych. • Aktywna choroba autoimmunologiczna lub historia chorób autoimmunologicznych o wysokim ryzyku nawrotu. • Znana historia lub jakiegokolwiek dowody śródmiąższowej choroby płuc, niezakaźnego zapalenia płuc, zwłóknienia płuc zdiagnozowanego na podstawie badań obrazowych lub wyników klinicznych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym cukrzycy, nadciśnienia, ostrych chorób płuc itp. • Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). 	<p>4.4. <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „...<u>aktywne przerzuty w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych</u>; potencjalnie nawracająca <u>choroba autoimmunologiczna</u> czynna lub w wywiadzie; każda choroba wymagająca leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; czynne lub nieleczone zakażenie wirusem <u>HIV</u>; nieleczone zapalenie wątroby typu B lub bycie nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu C; <u>śródmiaższowa choroba płuc w wywiadzie</u>; podanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; ciężka nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność stosując tislelizumab u pacjentów z tych grup po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie.”</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Otrzymanie 2 lub więcej wcześniejszych terapii systemowych z powodu zaawansowanego/przerzutowego nieresekcyjnego ESCC. • Historia perforacji przewodu pokarmowego i/lub przetoki lub przetoki aortalno-przetykowej w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. • Widoczna inwazja guza na narządy przylegające do lokalizacji choroby w przetyku (np. aorta lub drogi oddechowe) przy zwiększonym ryzyku wytworzenia przetoki w trakcie terapii oceniona przez badacza. • Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające częstego drenażu. • Wcześniejsze terapie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1. • Wcześniejszy nowotwór złośliwy aktywny w ciągu ostatnich 2 lat (wyjątki obejmują nowotwór badany w tym badaniu i miejscowo nawracające nowotwory, które zostały poddane leczeniu, takie jak wycięty rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego lub rak in situ prostaty, szyjki macicy lub piersi). • Występowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. 	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. 	<p>4.6. „...Tislelizumabu nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu”; „...Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych produktu Tevimbra u noworodków/dzieci karmionych piersią, kobietom należy poradzić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Tevimbra.”</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tevimbra, s. 85 – 86 , <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03430843?id=NCT03430843&draw=2&rank=1&load=cart> , [dostęp:11.10.2023] i ChPL Tevimbra, s. 2, 8 – 11.

Do badania rejestracyjnego RATIONALE-302 kwalifikowani byli dorośli z rozpoznaniem płaskonabłonkowym rakiem przetyku, którzy byli poddani wcześniejszemu leczeniu po którym nastąpiła progresja choroby i charakteryzowali się stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, co pokrywa się z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wykluczone zostały natomiast osoby, które m.in. już przechodziły terapię innymi inhibitorami anty-PD-1 lub PD-L1, jak również pacjenci w określonych stanach klinicznych, co nie zostało ujęte w ramach ChPL.

5.5. Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego BGB-A317-302 (RATIONALE-302).

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Podsumowanie

Stwierdzono, że istnieją pewne zastrzeżenia w ocenie ryzyka błędu systematycznego w badaniu BGB-A317-302 ze względu na sposób przeprowadzania procesu randomizacji oraz w związku z odstępstwami od przypisanych interwencji.

5.5.2. Opis komparatora

Jako komparator zastosowano chemioterapię wybraną przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) z następujących opcji, z których wszystkie były podawane dożylnie: paklitaksel lub docetaksel lub irynotekan.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe w badaniu BGB-A317-302 dotyczące:

- Śmiertelności – pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT);
- Jakości życia:
 - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 oraz EQ-5D-5L;
- Wyleczenia: brak;
- Drugorzędowe punkty końcowe:
 - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR);
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - OS w analizowanej populacji z dodatnim wynikiem PD-L1 (wynik PD-L1 w oparciu o łączny wynik wartości dodatnich na podstawie oceny wzrokowej (ang. *expression status of visually-estimated Combined Positive Score*), obecnie znany jako wynik dodatni w obszarze guza (ang. *Tumour Area Positivity score*, TAP), [wynik PD-L1] $\geq 10\%$);
- Bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tevimbra.

-
- Więcej pacjentów w ramieniu ICC w porównaniu z ramieniem tislelizumabu zostało zrandomizowanych, ale nie było leczonych lub wycofało się z badania, co jest prawdopodobnie konsekwencją otwartego schematu badania. Wyższy odsetek pacjentów w grupie kontrolnej, którzy w ogóle nie byli leczeni lub wcześniej przegrali leczenie z powodu wycofania zgody, mógł mieć wpływ na wyniki grupy kontrolnej.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Populację w znacznej większości stanowili Azjaci, jedynie niecałe 20% stanowiły osoby rasy białej i kaukaskiej.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji dla ramienia interwencji wynosiła 8,49 miesiąca natomiast dla komparatora 5,8 miesiąca).
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Ze względu na brak zaślepienia dane dotyczące jakości życia mogą nie być obiektywne, w związku z czym należy je interpretować z dużą ostrożnością.
- Brak niezależnej oceny wyników.
- 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.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem badania jest zastosowanie w badaniu rejestracyjnym niewłaściwego komparatora – skuteczność ocenianej technologii porównywano do wybranej chemioterapii, której skuteczność jest niższa w porównaniu do niwolumabu, tj. terapii zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Tevimbra w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, oceniano w wielośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem badania rejestracyjnego jest krótki horyzont czasowy obserwacji, który nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji oraz niewłaściwy komparator – skuteczność ocenianej technologii porównywano do wybranej chemioterapii, której skuteczność jest niższa w porównaniu do niwolumabu, tj. terapii najbardziej zalecanej przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym. Dodatkowym ograniczeniem jest brak zaślepienia, który może zwiększać ryzyko stronniczości w raportowanych wynikach oraz populacja w głównej mierze azjatycka co może wpływać na przenoszalność wyników na populację europejską.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność produktu leczniczego Tevimbra oceniano na podstawie badania BGB-A317-302, które było randomizowanym kontrolowanym badaniem III fazy o zasięgu globalnym, prowadzonym metodą otwartej próby w celu porównania skuteczności tislelizumabu z chemioterapią u pacjentów z nieoperacyjnym, nawracającym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (OSCC), u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia układowego.

W związku z faktem, iż badania 001 i 102 stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego BGB-A317-302 ocenianej technologii, odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Analiza przeżycia całkowitego dla populacji ITT(OS)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W momencie odcięcia danych (1 grudzień 2020 r.) odnotowano łącznie 410 zgonów (tislelizumab: n=197; chemioterapia: n=213). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,6 miesiące (95% CI: 7,5; 10,4) w ramieniu z tislelizumabem i 6,3 miesiące (95% CI: 5,3; 7,0) w ramieniu z chemioterapią. Wartość HR wskazuje na istotną statystycznie wyższość ocenianej interwencji w stosunku do komparatora (HR=0,70 [95% CI: 0,57; 0,85]; p=0,0001) w zakresie przeżycia całkowitego.

W Tabeli 12 podsumowano wyniki analizy przeżycia w badaniu BGB-A317-302.

Tabela 12. Wyniki dla OS w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) dla daty odcięcia 01.12.2020

Całkowity czas przeżycia		
Parametr	Tislelizumab N = 256	ICC N = 256
Pacjenci, u których nastąpił zgon [n (%)]	197 (77,0)	213 (83,2)
Pacjenci ocenzeni [n (%)], w tym:	59 (23,0)	43 (16,8)
• Trwający bez zdarzenia	54 (21,1)	27 (10,5)
• Utraceni	0	2 (0,8)
• Wycofana zgoda	5 (2,0)	14 (5,5)
Mediana OS [miesiące (95% CI)]	8,6 (7,5; 10,4)	6,9 (5,3; 7,0)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,70 (0,57; 0,85)	
Niestratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,69 (0,57; 0,84)	
Jednostronna wartość p w stratyfikowanym teście log-rank	0,0001	
Szacowany wskaźnik OS po 3 miesiącach [% (95%CI)]	84,0 (78,8; 87,9)	78,0 (72,3; 82,7)
Szacowany wskaźnik OS po 6 miesiącach [% (95%CI)]	62,3 (56,0; 57,9)	51,8 (45,3; 57,9)
Szacowany wskaźnik OS po 9 miesiącach [% (95%CI)]	48,7 (42,4; 54,7)	35,0 (29,0; 41,1)
Szacowany wskaźnik OS po 12 miesiącach [% (95%CI)]	37,4 (31,4; 43,4)	23,7 (18,5; 29,3)
Mediana obserwacji [miesiące (95% CI)]	20,8 (19,5; 22,4)	21,1 (19,3; 22,8)

ICC – chemioterapia wybrana przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*): paklitaksel lub docetaksel lub irynotekan

Mediana OS została oszacowana metodą Kaplana-Meierea z przedziałem ufności oszacowanym za pomocą metody Brookmeyer i Crowley.

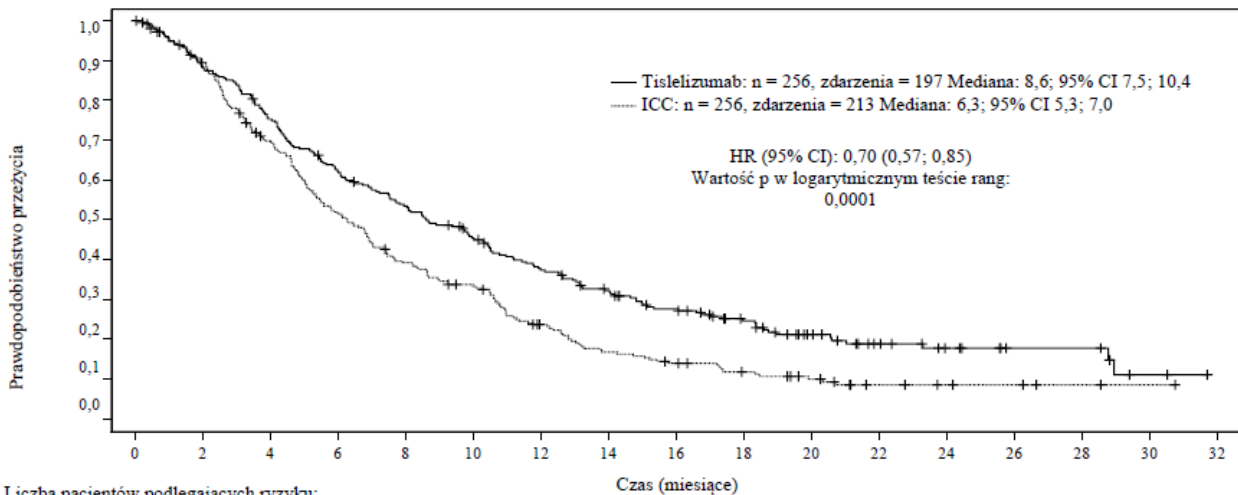
Wskaźniki przeżycia zostały oszacowane metodą Kaplana-Meierea z przedziałem ufności oszacowanym za pomocą formuły Greenwooda.

Mediana obserwacji została oszacowana za pomocą odwróconej metody Kaplana-Meierea.

Jednostronna wartość p została oszacowana za pomocą logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją według stanu sprawności wg ECOG i chemioterapii wybranej przez badacza.

HR powstał na podstawie modelu regresji Coxa z leczeniem jako zmienna towarzysząca oraz stratyfikacją uwzględniającą wyjściowy stan sprawności według ECOG i chemioterapię wybraną przez badacza.

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: EPAR Tevimbra, s. 97 – 98.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Czas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tislelizumab	256	245	226	214	191	172	157	144	134	122	110	96	88	81	73	63	59	52	44	35	30	25	20	18	13	11	8	8	8	3	2	1	0
ICC	256	235	219	191	167	143	124	105	93	83	77	59	51	42	36	34	29	26	21	19	15	11	7	6	5	4	4	2	2	1	1	0	0

Rysunek 4. Wykres Kaplan-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-302 (dla populacji ITT)

Źródło: ChPL Tevimbra, s. 20.

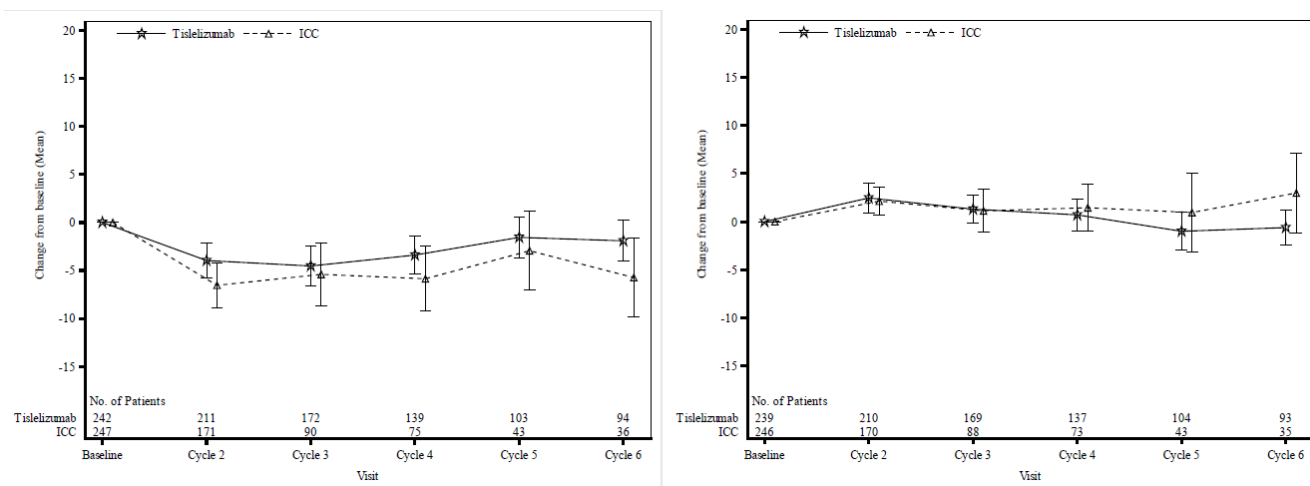
Jakość życia (HRQoL):

Jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) oceniano za pomocą trzech formularzy (EORTC QLQ-C30, QLQ-OES18 oraz EQ-5D-5L). Oceniano średnią zmianę od wartości wyjściowej do podania 6 cyklu leczenia.

Zmiany od wartości wyjściowej do 6. cyklu (średnia zmiana [odchylenie standardowe]) w wynikach HRQoL prezentowały się następująco:

- Zaobserwowano liczbowo mniejsze pogorszenie funkcjonowania fizycznego w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z ramieniem ICC (tislelizumab: -1,9 [10,33]; ICC: -5,7 [12,05]);
- Ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*, GHS) poprawił się w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu tislelizumabu, ale pogorszył się w ramieniu ICC (tislelizumab: 1,9 [16,45]; ICC: -6,3 [14,82]).
- Nastąpiła niewielka poprawa w zakresie objawów ogólnych, oceniona za pomocą kwestionariusza QLQ-OES18, w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z pogorszeniem w ramieniu ICC (tislelizumab: -0,6 [8,63]; ICC: 3,0 [12,05])
- Obserwowano niższe ryzyko pogorszenia w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z ramieniem ICC w zakresie funkcjonowania fizycznego (stratyfikowany HR: 0,67 [95% CI: 0,45 do 1,00]) według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz ogólnych objawów refluksu (stratyfikowany HR: 0,50 [95% CI: 0,32 do 0,80]), dysfagii (stratyfikowany HR: 0,76 [95% CI: 0,53 do 1,07]) i bólu (stratyfikowany HR: 0,89 [95% CI: 0,59 do 1,35]) według kwestionariusza EORTC QLQ-OES18. Należy zauważyć, że większość przedziałów ufności dla HR (poza objawami refluksów) zawiera liczbę 1, co świadczy o braku istotnych statystycznie różnic dla wyników w analizie HRQoL. Nie istnieją zatem dowody na wyższość interwencji w zakresie opisywanych objawów.
- Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w GHS między ramieniem tislelizumabu a ramieniem ICC (stratyfikowany HR: 0,96 [95% CI: 0,65 do 1,41]).

Biorąc pod uwagę margines opisanych różnic w wynikach HRQoL, poprawa QoL nie jest uważana za znaczącą klinicznie. Ponadto wiarygodność wyników HRQoL jest utrudniona przez otwarty projekt badania rejestracyjnego. W związku z tym wyniki zgłaszane przez pacjentów nie zostały uwzględnione w sekcji 5.1 ChPL.



Rysunek 5. Podsumowanie wyników EORTC QLQ-C30 według wizyty - funkcjonowanie fizyczne (po lewej) i podsumowanie wyników EORTC QLQ-OES18 według wizyty – objawy ogólne (po prawej) (dla populacji ITT)

Data odcięcia: 01.12.2020

ICC – chemioterapia wybrana przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy, ICC*): paklitaksel lub docetaksel lub irynotekan

Źródło: EPAR Tevimbra, s. 100.

Analiza przeżycia całkowitego dla podgrupy z ekspresją PD-L1

W określonej a priori analizie OS w podgrupie z dodatnim wynikiem dotyczącym ekspresji PD-L1 (wynik PD-L1 $\geq 10\%$), stratyfikowany współczynnik ryzyka (HR) dla OS wyniósł 0,49 [95% CI: 0,33; 0,74], $p=0,0003$. Mediana przeżycia wyniosła 10,0 miesiąca (95% CI: 8,5; 15,1) i 5,1 miesiąca (95% CI: 3,8; 8,2) odpowiednio w grupie otrzymującej tislelizumab i ICC.

W grupie z negatywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (wynik PD-L1 $< 10\%$) stratyfikowany HR dla OS wyniósł 0,83 (95% CI: 0,62; 1,12), przy medianie czasu przeżycia całkowitego wynoszącej 7,5 miesiąca (95% CI: 5,5; 8,9) i 5,8 miesiąca (95% CI: 4,8; 6,9) odpowiednio w grupie otrzymującej tislelizumab i ICC.

Wyniki dla grupy o dodatnim wyniku ekspresji PD-L1 wskazują na wyższość ocenianej technologii w stosunku do ramienia komparatora (HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,74; $p=0,0003$). W przypadku grupy o PD-L1 $<10\%$ rezultaty nie przemawiają za którąkolwiek z interwencji (HR=0,83; 95% CI: 0,62; 1,12).

Przeżycie wolne od progresji (PFS):

W zakresie przeżycia wolnego od progresji wyniki nie przemawiają za wyższością którejkolwiek z metod leczenia. Mediana PFS wyniosła 1,6 (95% CI: 1,4; 2,7) miesiąca w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z 2,1 (95% CI: 1,5; 2,7) miesiąca w ramieniu ICC, stratyfikowany HR=0,83 (95% CI: 0,67; 1,01, $p=0,0292$).

Tabela 13. Czas przeżycia wolnego od progresji dla populacji ITT (data odcięcia 01.12.2020)

Parametr/ Statystyka	Czas przeżycia wolnego od progresji	
	Tevimbra N = 256	ICC N = 256
Zdarzenia [n (%)]	223 (87,1)	180 (70,3)
• Progresja choroby	191 (74,6)	145 (56,6)
• Śmierć	32 (12,5)	35 (13,7)
Pacjenci ocenzeni [n (%)]	33 (12,9)	75 (29,7)
• Brak oceny odpowiedzi na leczenie po rozpoczęciu badania	3 (1,2)	30 (11,7)
• Nowa terapia przeciwnowotworowa	12 (4,7)	4 (1,4)
• Pominięto co najmniej 2 wizyty	14 (5,5)	4 (1,4)
• Brak progresji/ zgonu		
○ Wycofana zgoda	1 (0,4)	1 (0,4)
○ Brak zdarzenia	13 (5,1)	3 (1,2)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)

Czas przeżycia wolnego od progresji		
Parametr/ Statystyka	Tevimbra N = 256	ICC N = 256
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,83 (0,67; 1,01)	
Niestratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,83 (0,68; 1,01)	
Jednostronna wartość p w stratyfikowanym teście log-rank	0,0292	
Szacowany wskaźnik PFS po 3 miesiącach [% (95%CI)]	36,3 (30,3; 42,2)	33,1 (26,6, 39,7)
Szacowany wskaźnik PFS po 6 miesiącach [% (95%CI)]	21,7 (16,7; 27,2)	14,9 (9,9; 20,9)
Szacowany wskaźnik PFS po 9 miesiącach [% (95%CI)]	15,8 (11,4; 20,8)	9,6 (5,5; 15,0)
Szacowany wskaźnik PFS po 12 miesiącach [% (95%CI)]	12,7 (8,8; 17,5)	1,9 (0,4; 5,8)

ICC – chemioterapia wybrana przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*): paklitaksel lub docetaksel lub irynotekan
Mediana PFS została oszacowana metodą Kaplana-Meierea z przedziałem ufności oszacowanym za pomocą metody Brookmeyer i Crowley.
Wskaźniki PFS zostały oszacowane metodą Kaplana-Meierea z przedziałem ufności oszacowanym za pomocą formuły Greenwooda.

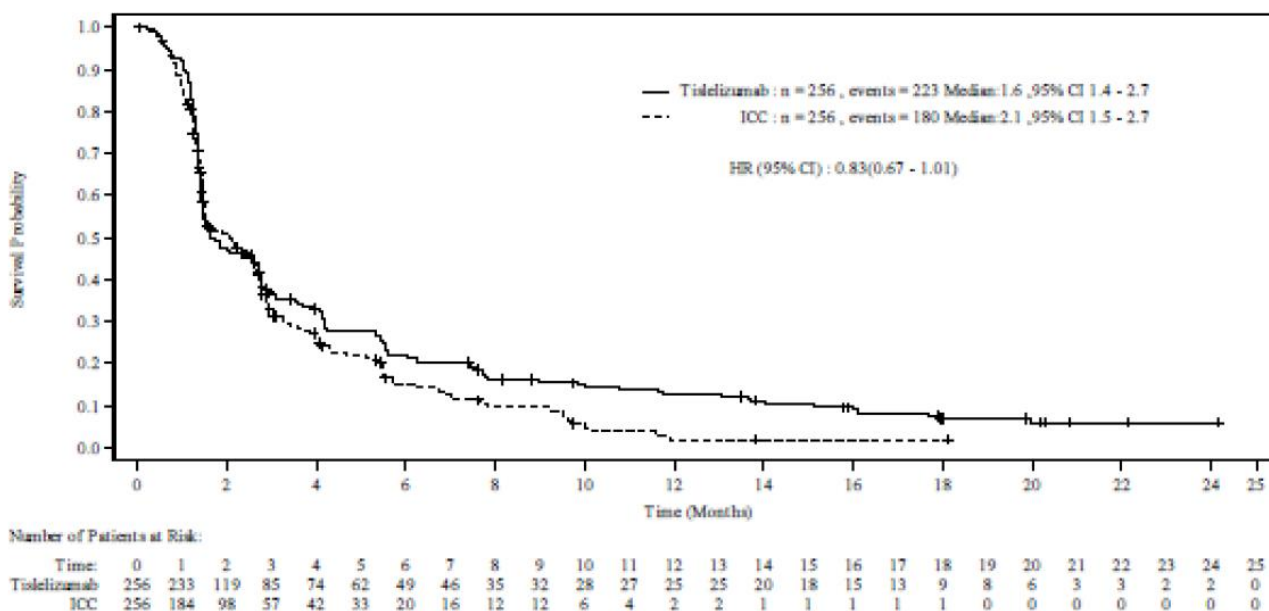
Mediana obserwacji została oszacowana za pomocą odwróconej metody Kaplana-Meiera.

Jednostronna wartość p została oszacowana za pomocą logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją według stanu sprawności wg ECOG i chemioterapii wybranej przez badacza.

Stratyfikowany HR został powstał na podstawie modelu regresji Coxa z leczeniem jako zmienna towarzysząca oraz stratyfikacją uwzględniającą wyjściowy stan sprawności według ECOG i chemioterapię wybraną przez badacza.

Niestratyfikowany HR został powstał na podstawie niestratyfikowanego modelu regresji Coxa jedynie z leczeniem jako zmienna towarzysząca.

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: EPAR Tevimbra, s. 98 – 99.



Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu BGB-A317-302 (dla populacji ITT)

Data odcięcia danych: 01.12.2020

HR został obliczony za pomocą modelu regresji Coxa uwzględniając leczenie jako zmienną zależną stratyfikowaną według statusu ECOG i opcji ICC

Źródło: EPAR Tevimbra, s.99.

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR):

Potwierdzony ORR był wyższy w ramieniu tislelizumabu niż w ramieniu ICC (odpowiednio 15,2% [95% CI: 11,1; 20,2] w porównaniu do 6,6% [95% CI: 3,9; 10,4]), z różnicą obiektywnego odsetka odpowiedzi wynoszącą 8,6% (95% CI: 3,3; 13,9) i ilorzem szans wynoszącym 2,57 (95% CI: 1,40 do 4,71) między 2 ramionami.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR):

Wskaźnik DOR dla ramienia interwencji wyniósł 7,1 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,3) natomiast dla ramienia komparatora 4,0 miesiące (95% CI: 2,1; 8,2).

UWAGI ANALITYKÓW:

Do badania 302 włączono głównie pacjentów z Chin (ok. 80%) oraz zidentyfikowano szereg dodatkowych rozbieżności w wyjściowej charakterystyce pacjentów, w związku z czym mogą pojawić się wątpliwości dotyczące

zewewnętrznej wiarygodności badania i możliwości zastosowania ekstrapolacji wyników skuteczności na populację europejską. Podgrupa ta stanowiła 108 osób (tislelizumab=55, ICC=53). Mediana przeżycia całkowitego była dłuższa dla ramienia interwencji w stosunku to komparatora (11,2 miesiąca vs 6,3 miesiąca; HR=0,55; 95% CI: 0,35-0,87). Wartości HR były podobnie niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 $\geq 10\%$: 0,47 (95% CI 0,18-1,21); $< 10\%$: 0,55 (95% CI 0,30-1,01)].

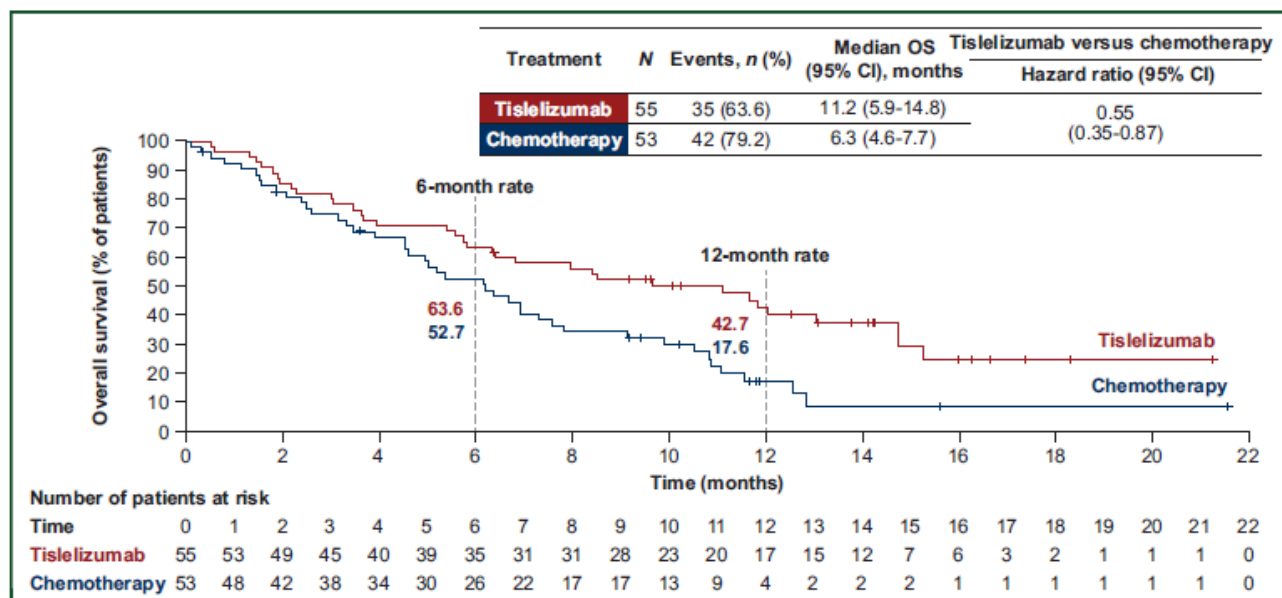
Zgodnie z EPAR Tevimbra, uznano jednak, że dostarczone przez podmiot odpowiedzialny analizy wrażliwości i podgrup w wystarczającym stopniu rozwiązały te kwestie. Podsumowując, obecnie nie ma dowodów na znaczący, zróżnicowany efekt leczenia tislelizumabem w europejskiej populacji OSCC kwalifikującej się do terapii drugiej linii w porównaniu do Azjatów. Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla podgrupy europejskiej/północnoamerykańskiej.

Tabela 14. Przegląd wyników skuteczności dla populacji europejskiej/północnoamerykańskiej

Parametr	Tislelizumab N = 55	ICC N = 53
OS		
Mediana OS [miesiące (95% CI)]	11,2 (5,9; 14,8)	6,3 (4,6; 7,7)
Niestratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,55 (0,35; 0,87)	
PFS		
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	2,3 (1,5; 2,8)	2,7 (1,4; 3,9)
Niestratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,97 (0,64; 1,47)	
ORR		
Mediana ORR [% (95% CI)]	20,0 (10,4; 33,0)	11,3 (4,3; 23,0)
Różnica ORR, % (95% CI)	8,7 (-4,9; 22,3)	
DOR		
Mediana DOR [miesiące (95% CI)]	5,1 (1,6, NE)	2,1 (1,3; 6,3)
Niestratyfikowany współczynnik ryzyka [HR (95% CI)]	0,42 (0,13; 1,39)	

NE- nie osiągnięto

Źródło: EPAR Tevimbra, s. 107.



Rysunek 7. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS dla subpopulacji europejskiej/północnoamerykańskiej

Źródło: Ajani 2024

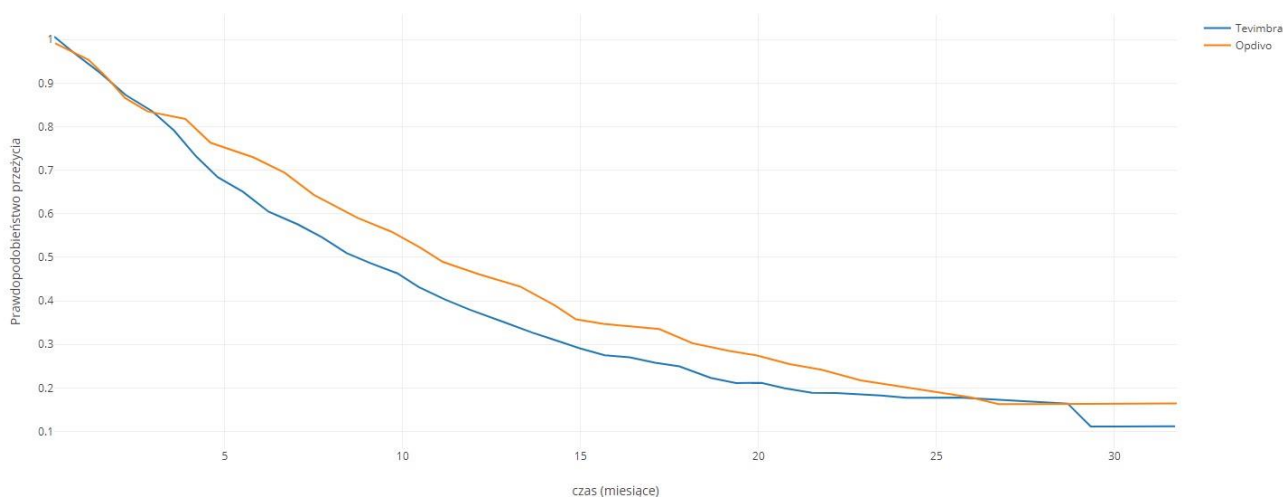
Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, zalecanymi opcjami w drugiej linii leczenia raka płaskonabłonkowego przełyku, dla ocenianej populacji, jest terapia niwolumabem lub chemioterapia. Biorąc jednak pod uwagę, że niwolumab należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co oceniana technologia,

stanowi on potencjalny komparator dla leku Tevimbra i słusznym byłoby przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa tych dwóch preparatów.

Aktualnie niwolumab jest terapią refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” dla pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia).” Według danych zawartych w ChPL Opdivo wyniki badania porównującego niwolumab z chemioterapią wykazały statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów zrandomizowanych do grupy niwolumabu (10,9 miesiąca; 95% CI: 9,2; 13,3) w porównaniu z wybraną przez badacza chemioterapią opartą na taksanach (8,4 miesiąca; 95% CI: 7,2; 9,9), (HR=0,77; 95% CI: 0,62; 0,96; p=0,0189).

Mając na uwadze powyższe informacje, należy stwierdzić, że aktualnie nie istnieją dowody naukowe pozwalające bezpośrednio porównać skuteczność ocenianej technologii i właściwego komparatora. Zestawiono jednak krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla wskazanych leków, tj. Tevimbra i Opdivo, na jednym wykresie. Można zauważyć, że obecnie refundowana opcja charakteryzuje się porównywalnymi, lub nawet nieco lepszymi wynikami. Warto jednak pamiętać, że poniższy wykres należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na brak zniesienia heterogeniczności i zestawienie surowych wyników.

Porównanie krzywych K-M dla Tevimbry i Opdivo



Rysunek 8. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS dla Tevimbry i Opdivo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Opdivo s. 109 oraz ChPL Tevimbra s. 20.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Bezpieczeństwo stosowania tislelizumabu w monoterapii w leczeniu nieresekcyjnego, nawrotowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego OSCC po wcześniejszej terapii systemowej zostało poparte danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z następujących 3 populacji pacjentów:

- kluczowe badanie BGB-A317-302 (tislelizumab: 255 pacjentów; ICC: 240 pacjentów);
- wcześniej leczona populacja OSCC (badanie 302 oraz badania wczesnej fazy 102 i 001; w sumie 307 pacjentów);
- populacja dla wszystkich wskazań (pacjenci leczeni dawką 200 mg co 3 tygodnie; łącznie 1534 pacjentów).

W badaniu BGB-A317-302 wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leczenia, zostali włączeni do grupy analizy bezpieczeństwa (ang. *Safety Analysis Sets*, SAS). Mediana ekspozycji na tislelizumab w badaniu BGB-A317-302 była dłuższa niż ekspozycja na ICC (odpowiednio 2,76 miesiąca vs. 1,49 miesiąca). Znacznie większa liczba pacjentów była leczona przez okres krótszy niż 1 miesiąc w ramieniu ICC (24%) w porównaniu z 11% w ramieniu tislelizumabu. Przyczynami przerwania leczenia w ciągu pierwszego miesiąca były: progresja choroby/pogorszenie stanu zdrowia, zdarzenia niepożądane i wycofanie się pacjenta, przy czym wszystkie te przyczyny były częstsze w ramieniu ICC.

Wszystkie zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) były zgłaszane do 30 dni po przerwaniu leczenia lub rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, z wyjątkiem

zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, imAEs), które były zgłaszane przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki tislelizumabu, niezależnie od tego, czy pacjent rozpoczął nową terapię przeciwnowotworową.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w monoterapii opiera się na zbiorczych danych dotyczących 1534 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie. Najczęstszym działaniem niepożądanym była niedokrwistość (29,2%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 były niedokrwistość (5,0%) i zapalenie płuc (4,2%). U 1,17% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były: zapalenie płuc (0,78%), zapalenie wątroby (0,13%), zapalenie płuc (0,07%), duszność (0,07%), zmniejszenie apetytu (0,07%) i małopłytkowość (0,07%). Spośród 1 534 pacjentów 40,1% było narażonych na działanie tislelizumabu przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, a 22,2% przez okres dłuższy niż 12 miesięcy. Profil bezpieczeństwa był ogólnie porównywalny między grupami monoterapii tislelizumabem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie monoterapii tislelizumabem w badaniu BGB-A317-302 ($\geq 15\%$) były niedokrwistość (31%), zmniejszenie masy ciała (23%), kaszel (17%), gorączka (16%), zmniejszenie apetytu (16%) i zaparcia (15%). Niższą częstość występowania (różnica $\geq 10\%$) w porównaniu z ramieniem ICC odnotowano w przypadku zmniejszonego apetytu, nudności, biegunki, łysienia i toksyczności hematologicznej.

Poważne zdarzenia niepożądane zgłaszano z podobną częstością w obu ramionach leczenia (42% i 44%). Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi dla tislelizumabu były infekcyjne zapalenie płuc (7,1%), dysfagia (4,7%), niedrożność przełyku i nieinfekcyjne zapalenie płuc (po 2,0%).

W badaniu 302 zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były zgłaszane z mniejszą częstością w ramieniu tislelizumabu niż w ramieniu ICC (19,2% vs 26,7%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu tislelizumabu były zapalenie płuc (2,0%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (po 1,2%). Modyfikacje dawki występowały również rzadziej w ramieniu tislelizumabu (23%) niż w ramieniu ICC (48%).

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE) prowadzące do zgonu zgłoszono u 13,7% pacjentów w ramieniu tislelizumabu i u 11,7% w ramieniu ICC (w tym AE związane z progresją choroby); u około 6% pacjentów w obu ramionach zgłoszono zdarzenie niepożądane jako główną przyczynę zgonu. Zdarzenia niepożądane 5. stopnia u co najmniej 2 pacjentów w ramieniu tislelizumabu obejmowały zapalenie płuc, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, zaburzenia czynności wielu narządów i zgon. Jedynie niewielki odsetek (około 3%) zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu został uznany przez badaczy za powiązany z leczeniem w obu ramionach.

U 22,4% pacjentów w ramieniu tislelizumabu w badaniu BGB-A317-302 wystąpił TEAE o podłożu immunologicznym (imAE). Najczęstszymi imAE ($\geq 2\%$) w ramieniu tislelizumabu były niedoczynność tarczycy (9%), zapalenie płuc (7,1%) i skórne działania niepożądane (2%). W przypadku 6,7% pacjentów imAE były poważne. U 4,7% pacjentów wystąpiły imAE stopnia ≥ 3 (zapalenie płuc 1,6%, zapalenie wątroby i zapalenie mięśni/ rhabdomyoliza po 0,8% oraz zapalenie mięśnia sercowego i niedoczynność tarczycy po 0,4%). Żaden imAE nie zakończył się zgonem. ImAE doprowadziły do przerwania stosowania tislelizumabu u 3,5%. W ramieniu tislelizumabu w badaniu 302 zdarzenia ustąpiły u 38,9% w dniu odciążenia danych; podobnie u 39,1% pacjentów w puli wszystkich wskazań wszystkie imAE ustąpiły.

Brak jest dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu u pacjentów ze stanem sprawności >1 w skali ECOG i po więcej niż 1 wcześniejszej linii leczenia w badaniu 302.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1 534 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie. Najczęstszym działaniem niepożądanym była niedokrwistość (29,2%). Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3./4. była niedokrwistość (5,0%) i zapalenie płuc (4,2%). U 1,17% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to zapalenie płuc o etiologii zakaźnej (0,78%), zapalenie wątroby (0,13%), zapalenie płuc (0,07%), duszności (0,07%), zmniejszony apetyt (0,07%) i małopłytkowość (0,07%). Spośród 1 534 pacjentów u 40,1% ekspozycja na tislelizumab trwała dłużej niż 6 miesięcy, a u 22,2% ekspozycja była dłuższa niż 12 miesięcy.

W Tabeli 15 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych pochodzących od pacjentów leczonych produktem Tevimbra w monoterapii (n = 1 534). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdym układzie i narządzie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania każdego

działania niepożądanego określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono począwszy do najcięższych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 15. Działania niepożądane produktu Tevimbra stosowanego w monoterapii (N=1 534)

Działania niepożądane	Kategoria częstości (Wszystkie stopnie nasilenia)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej ¹	Często*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość ²	Bardzo często
Małopłytkowość ³	Często*
Neutropenia ⁴	Często
Limfopenia ⁵	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niedoczynność tarczycy ⁶	Bardzo często
Nadczynność tarczycy ⁷	Często
Zapalenie tarczycy ⁸	Często
Niedoczynność kory nadnerczy ⁹	Niezbyt często
Zapalenie przysadki mózgowej ¹⁰	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia ¹¹	Często
Hiponatremia ¹²	Często
Hipokaliemia ¹³	Często
Cukrzyca ¹⁴	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zespół Guillaina-Barrégo	Niezbyt często*
Zaburzenia oka	
Zapalenie błony naczyniowej oka ¹⁵	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Zapalenie mięśnia sercowego ¹⁶	Niezbyt często
Zapalenie osierdzia	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze ¹⁷	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Bardzo często
Duszność	Często*
Zapalenie płuc ¹⁸	Często*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Biegunka ¹⁹	Często
Zapalenie jamy ustnej ²⁰	Często
Zapalenie trzustki ²¹	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego ²²	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zapalenie wątroby ²³	Często*

¹ Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej obejmuje następujące preferowane terminy (PT): zapalenie płuc o etiologii zakaźnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis jirovecii*.

² Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość i zmniejszone stężenie hemoglobiny.

³ Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość i zmniejszona liczba płytek krwi.

Działania niepożądane	Kategoria częstości (Wszystkie stopnie nasilenia)
⁴ Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia i zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych.	
⁵ Limfopenia obejmuje następujące PT: limfopenia, zmniejszona liczba limfocytów i zmniejszony odsetek limfocytów.	
⁶ Niedoczynność tarczycy obejmuje następujące PT: niedoczynność tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie wolnej trójiodotyroniny, zmniejszone stężenie trójiodotyroniny, pierwotna niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie tyroksyny.	
⁷ Nadczynność tarczycy obejmuje następujące PT: nadczynność tarczycy, zmniejszone stężenie tyreotropiny we krwi, zwiększone stężenie wolnej trójiodotyroniny, zwiększone stężenie wolnej tyroksyny, zwiększone stężenie trójiodotyroniny.	
⁸ Zapalenie tarczycy obejmuje następujące PT: zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.	
⁹ Niewydolność kory nadnerczy obejmuje następujące PT: niewydolność kory nadnerczy i wtórna niewydolność kory nadnerczy.	
¹⁰ Zapalenie przysadki mózgowej obejmuje PT niedoczynność przysadki mózgowej.	
¹¹ Hiperglikemia obejmuje następujące PT: hiperglikemia i zwiększone stężenie glukozy we krwi.	
¹² Hiponatremia obejmuje następujące PT: hiponatremia i zmniejszone stężenie sodu we krwi.	
¹³ Hipokaliemia obejmuje następujące PT: hipokaliemia i zmniejszone stężenie potasu we krwi.	
¹⁴ Cukrzyca obejmuje następujące PT: cukrzyca, cukrzyca typu 1 i autoimmunologiczna cukrzyca o późnym początku u dorosłych (ang. <i>latent autoimmune diabetes</i>).	
¹⁵ Zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje następujące PT: zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki oka.	
¹⁶ Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje następujące PT: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.	
¹⁷ Nadciśnienie tętnicze obejmuje następujące PT: nadciśnienie tętnicze, zwiększone ciśnienie krwi i nadciśnienie samoistne.	
¹⁸ Zapalenie płuc obejmuje następujące PT: zapalenie płuc, choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc.	
¹⁹ Biegunka obejmuje następujące PT: biegunka i częste wypróżnienia.	
²⁰ Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i afty.	
²¹ Zapalenie trzustki obejmuje następujące PT: zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.	
²² Zapalenie jelita grubego obejmuje następujące PT: zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit o podłożu immunologicznym.	
²³ Zapalenie wątroby obejmuje następujące PT: zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, uszkodzenie wątroby oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby.	
²⁴ Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, egzema, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, pokrzywka, rumień, złuszczenie się skóry, osutka polekowa, wysypka plamista, łuszczyca, wysypka krostkowa, wysypka trądzikopodobna, wysypka swędząca, rogowacenie liszajowate, zapalenie skóry dłoni, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, wysypka okołomieszkowa, ostry zespół Sweeta, rumień guzowaty i pemfigoid.	
²⁵ Ciężka reakcja skórna obejmuje PT rumień wielopostaciowy.	
²⁶ Zapalenie mięśni obejmuje następujące PT: zapalenie mięśni i zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym.	
²⁷ Zapalenie stawów obejmuje następujące PT: zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym.	
²⁸ Zapalenie nerek obejmuje następujące PT: zapalenie nerek, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.	
²⁹ Uczucie zmęczenia obejmuje następujące PT: uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie i letarg.	
³⁰ Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi obejmuje następujące PT: zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny bezpośredniej, zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej we krwi i hiperbilirubinemia.	
³¹ Reakcja związana z infuzją obejmuje następujące PT: reakcja związana z infuzją i reakcja nadwrażliwości związana z infuzją.	
*w tym zakończone zgonem	
**częstość ustalona w oparciu o badania poza zestawem danych dotyczących monoterapii.	

Źródło: ChPL Tevimbra, s. 12 – 14.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem technologii lekowej Tevimbra (tislelizumab), w dniu 17.10.2023 r., zaktualizowano dnia 10.01.2024, dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL⁸, FDA (FAERS)⁹, VigiAccess¹⁰ oraz EudraVigilance¹¹. Zarówno w bazie VigiAccess, EMA jak i FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

W bazie prowadzonej przez WHO odnotowano 236 przypadków działań niepożądanych leku Tevimbra. Najczęściej odnotowywano (powyżej 10% przypadków):

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (57) w tym m.in.: biegunka (13), zapalenie jelita grubego (10), wymioty (9), ból brzucha (8);
- infekcje i zakażenie (35) w tym m.in.: zapalenie płuc (5), zakażenia układu moczowego (5), sepsa (3);

⁸ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [data dostępu 10.01.2024 r.].

⁹ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 10.01.2024 r.].

¹⁰ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 10.01.2024 r.].

¹¹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 18.01.2024 r.].

- zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania (32) w tym m.in.: gorączka (12), dreszcze (3), zmęczenie (4), osłabienie (3).

Z kolei w bazie FDA, u pacjentów u których zastosowano ocenianą technologię we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy przełyku, zidentyfikowano 5 przypadków działań niepożądanych, wszystkie zostały oznaczone jako ciężkie, a w tym odnotowano 2 zgony. Natomiast ogólnie, niezależnie od rozpoznania u pacjenta, odnotowano 353 działania niepożądane, wszystkie jako ciężkie, z czego 48 to zgony.

W bazie EudraVigilance do dnia 15.01.2024 r. zgłoszono 757 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych, zdecydowana większość została zarejestrowana jako ciężkie. Głównie dotyczyły zaburzeń krwi i układu limfatycznego, badań laboratoryjnych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Niestety, brak jest informacji w jakich wskazaniach podawany był lek.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Leczenie tislelizumabem wykazało statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę OS w porównaniu z chemioterapią. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,6 miesiące (95% CI: 7,5; 10,4) w ramieniu interwencji i 6,3 miesiące (95% CI: 5,3; 7,0) w ramieniu komparatora (HR=0,70 [95% CI: 0,57; 0,85]; p=0,0001).

W analizie jakości życia nie wykazano, że poprawa QoL nie jest uważana za znaczącą klinicznie. Ponadto wiarygodność wyników HRQoL jest utrudniona przez otwarty projekt badania rejestracyjnego.

W zakresie przeżycia wolnego od progresji wyniki nie przemawiają za wyższością którejkolwiek z metod leczenia. Mediana PFS wyniosła 1,6 (95% CI: 1,4; 2,7) miesiąca w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z 2,1 (95% CI: 1,5; 2,7) miesiąca w ramieniu ICC, stratyfikowany HR=0,83 (95% CI: 0,67; 1,01, p= 0,0292).

Ogólny potwierdzony odsetek odpowiedzi wynosił 15,2% (95% CI: 11,1; 20,2) w ramieniu tislelizumabu w porównaniu do 6,6% (95% CI: 3,9; 10,4) w ramieniu ICC. Iloraz szans wyniósł 2,57 (95% CI: 1,40 do 4,71) między ramionami. Z kolei czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 7,1 miesiąca (95% CI: 4,1; 11,3) dla ramienia interwencji natomiast dla ramienia komparatora 4,0 miesiące (95% CI: 2,1; 8,2).

Komentarz Analityków:

Zgodnie z przeanalizowanymi wytycznymi klinicznymi, oprócz taksanów jedną z zalecanych opcji w leczeniu drugiej linii raka płaskonabłonkowego przełyku jest terapia niwolumabem, który należy do tej samej grupy terapeutycznej co oceniana technologia. Aktualnie leczenie niwolumabem jest refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” dla pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia). W głównym badaniu rejestracyjnym ocenianą technologię porównano do wybranej przez badacza chemioterapii, która nie stanowi w Polsce najlepszej refundowanej opcji alternatywnej.

Ze względu na dobór nieodpowiedniego komparatora w głównym badaniu rejestracyjnym BGB-A317-302, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu tabelarycznego zestawienia wybranych wyników skuteczności leczenia ocenianą interwencją oraz niwolumabem, jako porównywalnej terapii zalecanej przez wytyczne praktyki klinicznej.

Wybrane wyniki związane z terapią niwolumabem pozyskano z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo, w którym opisano skuteczność ww. technologii u dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. Łącznie 419 pacjentów zostało losowo (w stosunku 1:1) przydzielonych do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie podawany dożylnie lub do grupy otrzymującej jeden z następujących schematów chemioterapii opartej na taksanach, wybrany przez badacza: docetaksel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.) podawany dożylnie co 3 tygodnie, lub paklitaksel w dawce 100 mg/m² pc. podawany dożylnie co tydzień przez 6 tygodni po których następowała jednotygodniowa przerwa. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki skuteczności w badaniu BGB-A317-302 oraz ONO-4538-24/CA209473.

Tabela 16. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia tislelizumabem oraz niwolumabem u pacjentów z OSCC

	tislelizumab	niwolumab
Mediana czasu obserwacji [miesiące]	8,49	17,6
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	8,6 (7,5 – 10,4)	10,9 (9,2 – 13,3)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	1,6 (1,4 – 2,7)	1,7 (1,5 – 2,7)

	tislelizumab	niwolumab
ORR [%]	15,2	19,3
DOR [miesiące]	7,1	6,9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Opdivo, s. 108 oraz EPAR Tevimbra, s. 109 – 111.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (73,3% vs 93,8%), zdarzeń niepożądanych wszystkich przyczyn i związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 (46,3% vs 67,9% i 18,8% vs 55,8%), SAE związanych z leczeniem (14,5% vs 19,6%) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki (19,2% vs 26,7% i 22,7% vs 47,9%) była mniejsza w ramieniu tislelizumabu badania BGB-A317-302 niż w ramieniu chemioterapii wybranej przez badacza (ICC). Podobną częstość w obu ramionach leczenia odnotowano w przypadku SAE ze wszystkich przyczyn (41,6% vs 43,8%) i AE prowadzących do zgonu (13,7% vs 11,7%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie tislelizumabu w badaniu 302 ($\geq 15\%$) były niedokrwistość (30,6%), zmniejszenie masy ciała (23,1%), kaszel (16,9%), gorączka (16,1%), zmniejszenie apetytu (15,7%) i zaparcia (15,3%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku zasadniczo odzwierciedlają znany profil toksyczności inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii (stan na dzień 01.02.2024 r.) w [REDAKTOWANE], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii.

7.1. Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Nie dotyczy.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego BGB-A317-302, przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywnotnego.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Za punkt odcięcia przyjęto 30. miesiąc (punkt czasowy mniejszy niż maksymalny punkt czasowy wspólny dla przebiegu badania w ramieniu interwencji i komparatora). Szczegóły dotyczące odczytu danych z wykresu oraz wyznaczenia wartości inkrementalnej RMST zostały opisane poniżej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej. Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Tevimbra

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmuje:

- wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*);
- dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia;
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu;

-
- w przypadku przeprowadzenia analizy z innymi założeniami dotyczącymi punktów obciążenia niż opisane w metodyce, należy określić i zdefiniować nowy punkt czasowy do którego ma być wyliczony wskaźnik LYG.

3. Metodyka

- analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio);
- do analizy zostało włączone badanie dwuramienne dotyczące przeżycia całkowitego (*ang. overall survival, OS*);
- w analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI);
- wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*);
- zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*IPD - individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona przy użyciu pakietu *IPDfromKM*¹². Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie badania

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie badania (*tau* = maksymalny wspólny punkt czasowy dla obydwu ramion badania) został oszacowany przy wykorzystaniu pakietu *survRM2*¹³.

3.3 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*¹⁴. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia został zastosowany rozkład log-normalny o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*).

3.4 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji, który został oszacowany przy użyciu pakietu *flexsurv*¹⁵. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

Założenia do analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN):

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają powyższym założeniom.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Analiza ekonomiczna

¹² Liu 2020

¹³ Uno 2020

¹⁴ Baio 2020

¹⁵ Jackson 2016

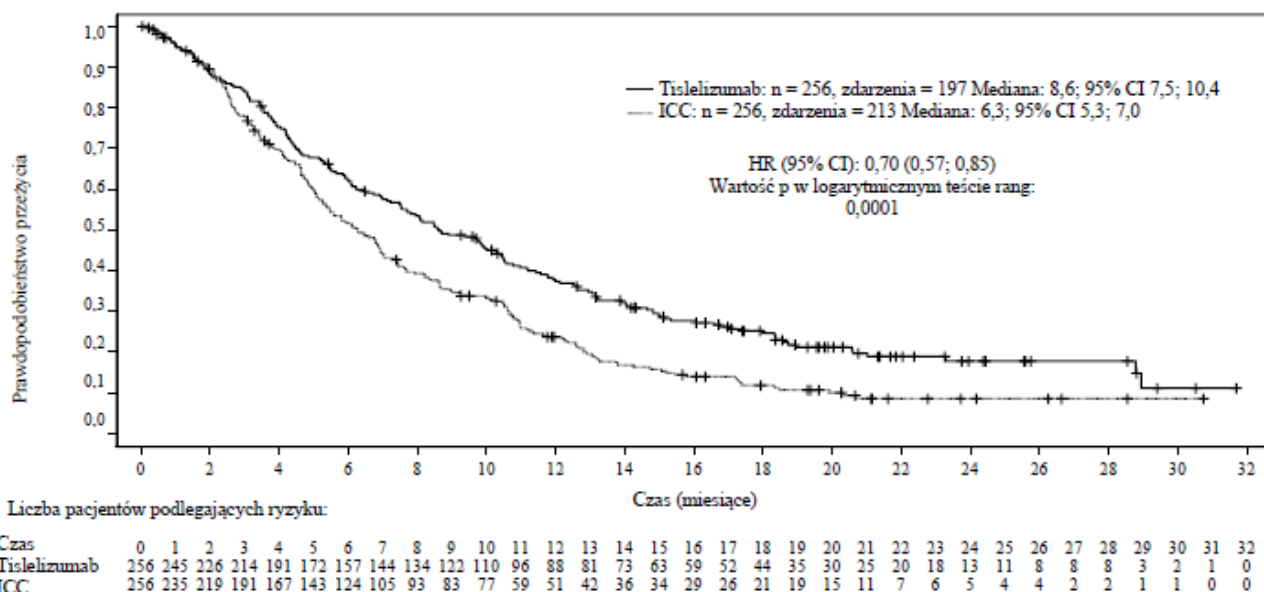
Nie dotyczy.

7.3.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej, opisanymi w rozdziale 7.3.1 dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

Poniżej przedstawiono wykres źródłowy, dla którego dokonano odczytu danych.



Rysunek 9. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-302 (dla populacji ITT)

Źródło: ChPL Tevimbra, s. 20.

7.3.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1).
- krzywa przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładu log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywnotnego.

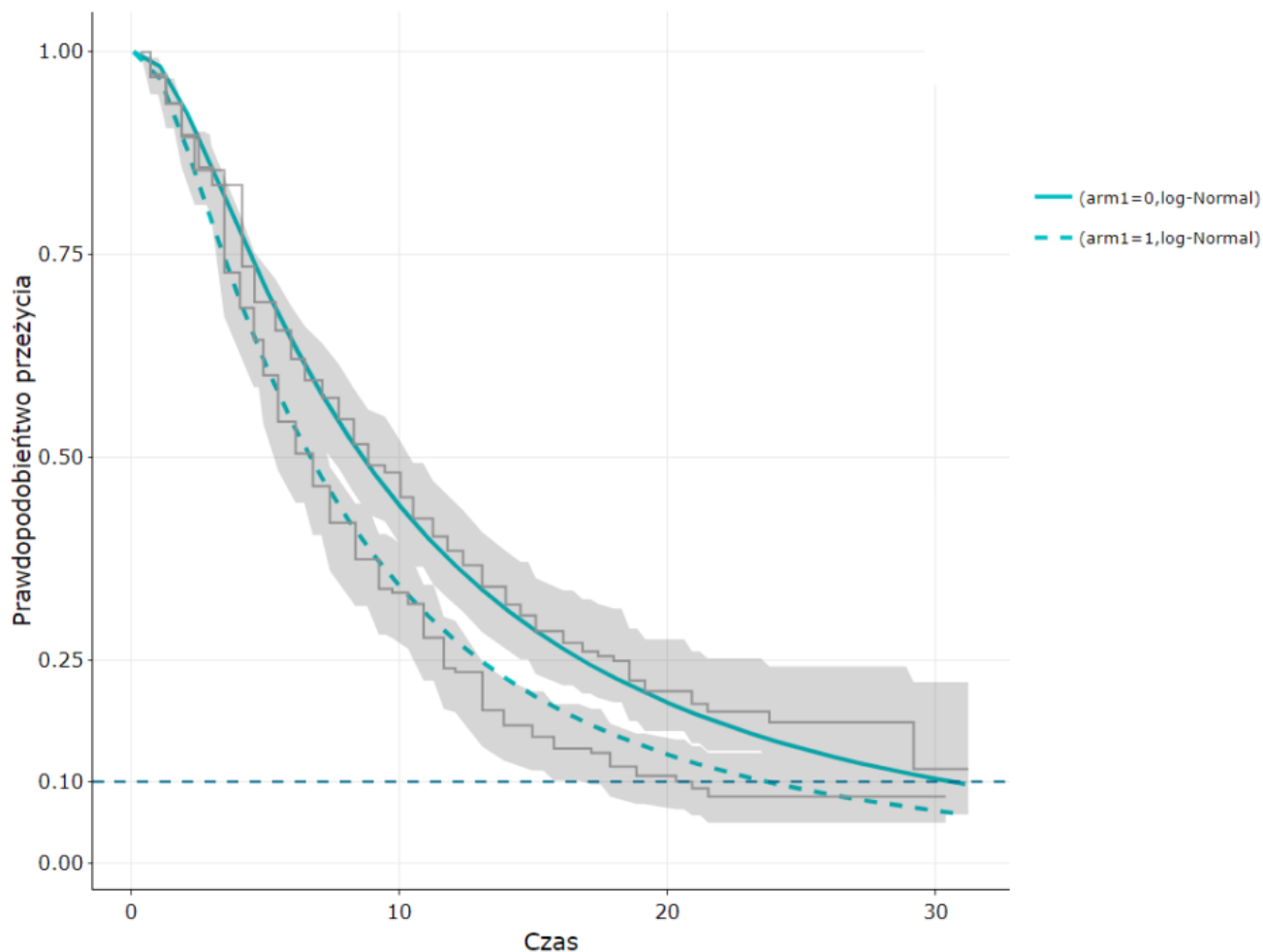
Tabela 17. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywnotnym (tau=32) przy zastosowaniu rozkładu logN

	Rozkład log-normalny		
	tau = 32	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	11,85	10,6	13,03
RMST arm1 [msc]	9,7	8,66	10,74
ΔRMST [msc]	2,15	1,94	2,29
LYG	0,18		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.

Wykres 1. Ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 18) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 18. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

Horyzont badania			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	0,91	0,68	0,23
Oczekiwany	1,01	0,77	0,25
Maksymalny (95%CI)	1,12	0,85	0,27
Optymistyczny	1,12	0,68	0,44
Pesymistyczny	0,91	0,85	0,06
Horyzont dożywotni			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	0,88	0,72	0,16
Oczekiwany	0,99	0,81	0,18
Maksymalny (95%CI)	1,09	0,90	0,19
Optymistyczny	1,09	0,72	0,37
Pesymistyczny	0,88	0,90	-0,02

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,02 LYG**;
- w wariancie oczekiwanym: 0,18 LYG (95%CI: 0,16 – 0,19);
- w wariancie optymistycznym: **0,37 LYG**.

Uwagi analityków:

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogłyby być brane pod uwagę gdyby nie było na rynku obecnej technologii o zbliżonym profilu działania w pokrywającym się wskazaniu. W celu udowodnienia wyższości któregośkolwiek z preparatów wskazane jest przeprowadzenie badania RCT bezpośrednio porównującego oba leki tj. nivolumab oraz tislelizumab jak również wykonanie analizy minimalizacji kosztów.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tevimbra (tislelizumab) we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 18 października 2023 roku, aktualizację przeprowadzono 9 stycznia 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Tevimbra, tislelizumab, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę. Charakterystykę metodyki oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tevimbra.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Publikacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<p>Shi 2022 https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.961347/full</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p> <p><u>Leczenie:</u> Tislelizumab</p> <p><u>Komparator:</u> Chemioterapia (paklitaksel, docetaksel, irynotekan)</p> <p><u>Typ analizy:</u> Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>, CEA). Model typu PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>) z podziałem na trzy stany zdrowia: przeżycia wolnego od progresji, progresji choroby i zgonu. <u>Horyzont czasowy:</u> 10 lat <u>Perspektywa analizy:</u> chiński płatnik publiczny <u>Próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness-to-pay</i>, WTP):</u> 17 915 USD/QALY (≈75 300 PLN/QALY*) w Chinach. <u>Źródła danych:</u> Wyniki badania RATIONALE-302, lokalne informacje dotyczące kosztów i wykorzystania zasobów zostały pozyskane z internetowych baz danych i opublikowanych badań</p>	<p>Porównywano terapię tislelizumabem do chemioterapii.</p>	<p><u>Analiza podstawowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W porównaniu z chemioterapią, tislelizumab wygenerował wyższy koszt (10 211,78 USD vs. 7 294,72 USD ≈ 42 900 PLN vs 30 700 tys. PLN*), ale przyniósł więcej QALY (0,78 vs. 0,51 QALY). • W porównaniu ze schematem chemioterapii, tislelizumab przyniósł dodatkowe 0,26 QALY przy koszcie inkrementalnym wynoszącym 2917,06 USD (≈12 300 PLN*), co dało ICER dla tislelizumabu wynoszący 11 073,85 USD/QALY (≈46 500 PLN/QALY*). Przy prognozie WTP 17 915 USD (≈75 300 PLN/QALY*) tislelizumab okazał się być opłacalną strategią. <p><u>Analiza wrażliwości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W jednostronnej analizie wrażliwości cena irynotekanu oraz tislelizumabu okazały się głównymi czynnikami mającymi wpływ na wartość ICER. • W probabilistycznej analizie wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>, PSA) krzywa akceptowalności wykazała ponadto, że leczenie tislelizumabem miało 44%, 76% i 100% prawdopodobieństwa bycia ekonomicznie opłacalnym przy progach WTP wynoszących odpowiednio 11 943 USD/QALY (1-krotność PKB) (≈50 200 PLN/QALY*), 17 915 USD/QALY (1,5-krotność PKB) (≈75 300 PLN/QALY*) i 35 830 USD/QALY (3-krotność PKB) (≈150 600 PLN/QALY*). <p><u>Ograniczenia wskazane przez autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu RATIONALE-302 nie opublikowano danych dotyczących użyteczności, jednak w wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że zmiany w zakresie użyteczności nie mają wpływu na wielkość ICER. • w badaniu RATIONALE-302 nie podano schematu dawkowania pacjentów po progresji, dlatego założono, że pacjenci otrzymujący tislelizumab i chemioterapię otrzymali ten sam schemat leczenia i najlepszą opiekę wspomagającą. Koszt najlepszej opieki wspomagającej przyjęto na podstawie wcześniejszych badań farmakoekonomicznych dotyczących chińskich pacjentów z zaawansowanym ESCC w 2021 r. • Po trzecie, ze względu na brak indywidualnych danych z badania RATIONALE-302, nie przeprowadzono analizy podgrup w celu wykazania heterogeniczności cech pacjentów. • Nie porównywano innych strategii immunoterapii w modelu leczenia drugiej

Publikacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			linii ESCC, takich jak niwolumab, kamrelizumab i pembrolizumab, ponieważ wymaga to głębszej analizy z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej.

*Obliczone zgodnie ze średnim kursem walut Narodowego Banku Polskiego na dzień 18.10.2023 r. (1 USD = 4,2035 PLN) <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 18.10.2023 r.].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie publikacji Shi 2022.

WNIOSKI:

Odnaleziona w wyniku przeglądu systematycznego publikacja stanowi pierwszą analizę opłacalności stosowania tislelizumabu w leczeniu ESCC z perspektywy chińskiego płatnika publicznego. Analiza podstawowa wykazała, że w porównaniu z chemioterapią, ICER dla tislelizumabu wyniósł 11 073,85 USD/QALY (≈46 500 PLN/QALY) przy dodatkowym QALY wynoszącym 0,26. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, czynnikiem decydującym o wielkości efektu były koszty irynotekanu i tislelizumabu. W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, że schemat leczenia z zastosowaniem tislelizumabu będzie opłacalny przy progach WTP wynoszących 1,5-krotność PKB na mieszkańca w Chinach, wynosiło 76%, co zapewniło korzyść ekonomiczną i stabilność modelu.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tevimbra (tislelizumab) we wskazaniu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18 października 2023 roku, aktualizację wykonano 10 stycznia 2024 roku przy zastosowaniu słowa kluczowego Tevimbra i tislelizumab. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono jedną analizę dla leku Tevimbra, przeprowadzaną przez NICE, która została zawieszona ze względu na niedostarczenie dowodów przez aplikanta pozwalających na ocenę leku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2023 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/nd-development/gid-ta11042	W przypadku wcześniej leczonego zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku.	Zawieszona	Firma poinformowała NICE, że nie dostarczy obecnie dowodów do tej oceny. W związku z tym zawieszono ocenę, rozważając kolejne kroki.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedną analizę dla leku Tevimbra, przeprowadzaną przez NICE, która została zawieszona ze względu na niedostarczenie dowodów przez aplikanta pozwalających na ocenę leku.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Z uwagi na brak dostępności ceny ocenianej technologii (stan na dzień 01.02.2024 r.) w [REDACTED], jak również w wyszukiwaniu wolnotekstowym w wyszukiwarce internetowej Google odstąpiono od oszacowania kosztów terapii w warunkach Polskich.

Podsumowując wyniki przedstawione w odnalezionej publikacji, należy stwierdzić, że w porównaniu do standardowo stosowanej chemioterapii, oceniana technologia wydaje się być kosztowo efektywna z chińskiej perspektywy. Warto jednak zauważyć, że nie przeprowadzono analizy w porównaniu do nowszych technologii (niwolumabu, który jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego), które są obecnie stosowane dla omawianej populacji i mają taki sam profil działania. Wskazanym byłoby porównać leki z tej samej grupy farmakoterapeutycznej w celu wykazania, który z nich charakteryzuje się lepszymi wynikami z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz będzie bardziej efektywny kosztowo.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- niewłaściwy komparator – dostępny jest podobny, refundowany produkt na rynku stosowany w tym wskazaniu, z którym należałoby porównać ocenianą technologię; do czasu uzyskania wyników z badań RCT porównujących bezpośrednio oba preparaty wnioskowanie o wyższości któregoś z nich jest niemożliwe
- badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 8,49 miesiąca dla ramienia interwencji) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji
- przeżycie wolne od progresji (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia
- 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
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia
- długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone
- drugorzędowe punkty końcowe (PFS, ORR, DOR) zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został przeprowadzony
- brak niezależnej oceny wyników leczenia.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie w dużej mierze było przeprowadzane w Azji
- Rasa biała stanowiła raptem ok. 20% populacji z badania w związku z czym zastosowanie ekstrapolacji wyników skuteczności na populację europejską może być wątpliwe.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (34) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- W badaniu rejestracyjnym niewłaściwy komparator – skuteczność ocenianej technologii porównywano do wybranej chemioterapii, której skuteczność jest niższa w porównaniu do niwolumabu, tj. leczenia zalecanego przez wytyczne w ocenianym wskazaniu i refundowanej w Polsce w programie lekowym.
- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym BGB-A317-302, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność: OS – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakość życia: HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C-30, EORTC QLQ-OES18 oraz EQ-5D-5L.
- Inne punkty końcowe:
 - PFS – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - ORR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
 - DOR – czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana OS – 8,5 miesięcy dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 8,5 miesiąca.
- Mediana PFS – 1,5 miesiąca dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 8,5 miesiąca.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 15% leczonych.
- Mediana DOR – 7 miesięcy.
- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Ajani 2024** J. Ajani et al., *Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study*, ESMO Open, Volume 9, Issue 1, January 2024; <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102202>.
- Shen 2022** L. Shen et al., *Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study*, Journal of Clinical Oncology, Volume 40, Issue 26, 2022, DOI: 10.1200/JCO.21.01926.
- Van Custem 2022** E. Van Custe et al., *Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life*, ESMO Open, Volume 7, Issue 4, August 2022, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100517>.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2023** M. A. Shah et al., *Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline*, Journal of Clinical Oncology, Volume 41, Issue 7, published online January 05, 2023, DOI: 10.1200/JCO.22.02331.
- ESMO 2022** R. Obermannová et al., *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology, Volume 33, Issue 10, October 2022, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>
- NICE 2023** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11042> [dostęp: 02.11.2023].
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3.2023 — August 29, 2023, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf [dostęp: 02.11.2023].
- PTOK 2015** P. Potemski, W. Polkowski et al., *Nowotwory układu pokarmowego*, Aktualizacja na dzień 02.12.2015, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [dostęp: 02.11.2023].

Pozostałe publikacje

- AWA Optivo** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD 10 C15)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.60.2021, Warszawa, 27 stycznia 2022 r.
- Baio 2020** G. Baio (2020). “survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling.” *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14 (URL: <https://doi.org/10.18637/jss.v095.i14>)
- ChPL Optivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Optivo
- ChPL Tevimbra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra
- Clinical Trials** <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> [dostęp: 11.10.2023 r.]
- Clinical Trials BGB-A317** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430843> [dostęp: 11.10.2023 r.]
- EPAR Optivo** European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Optivo*, EMA/341712/2023,
- EPAR Tevimbra** European Medicines Agency, *CHMP Assessment report for Tevimbra*, EMA/CHMP/359838/2023, 20 July 2023
- EUDRA Tevimbra** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 17.10.2023 r.]
- FDA Tevimbra** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [data dostępu 17.10.2023 r.]
- Horizon scanning** <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=273> [dostęp: 09.10.2023].
- ICD-10** <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C15> [dostęp: 06.10.2023 r.]
- ICD-11** <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1417891145> [dostęp: 06.10.2023r.]
- Jackson 2016** [Ch. Jackson \(2016\). flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. Journal of Statistical Software, 70\(8\), 1-33. doi:10.18637/jss.v070.i08](https://doi.org/10.18637/jss.v070.i08)
- Liu 2020** N. Liu and J. Jack Lee (2020). IPDfromKM: Map Digitized Survival Curves Back to Individual Patient Data. R package version 0.1.10. <https://CRAN.R-project.org/package=IPDfromKM>
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>[dostęp: 10.01.2024].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- Orpha** https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=14550&lng=en [dostęp: 09.10.2023r.]
- OT.422.1.26-27.2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Karboplatyna we wskazaniu: nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4 C15.5, C15.8, C15.9) Paklitaksel we wskazaniach: nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4 C15.5, C15.8, C15.9) nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (ICD-10: C21, C21.0, C21.1, C21.8) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia*

		refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Nr: OT.422.1.26.2023, OT.422.1.27.2023, Warszawa, 12 maja 2023 r.
Rada Przejrzystości Carboplatinum		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną carboplatinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych</i> , Warszawa 2023.
Rada Przejrzystości Opdivo		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przetyku (ICD-10 C15)”</i> , Warszawa 2022.
Rada Przejrzystości Paclitaxelum		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną paclitaxelum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych</i> , Warszawa 2023.
Rejestracja EU		https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1758.htm [dostęp: 02.11.2023]
Rekomendacja Prezesa Optivo		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 14/2022 z dnia 10 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przetyku (ICD-10 C15)”</i> , Warszawa 2022.
Shi 2022		F. Shi et al., <i>Economic evaluation of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China</i> , <i>Frontiers in Pharmacology</i> , published: 16 November 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.961347.
Statystyka Nivolumab	NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2022-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM++LECZENIE+CHORYCH+NA+RAKA+PRZE%20%81YKU%2C+PO%20%81%4%84CZENIA+%20%81%4%84DKOWO-PRZE%20%81YKOWEGO++%20%81%4%84DKA&S.ActiveSubstance=NIVOLUMABUM++P++POZAJELITOWO+%28PARENTERAL%29++1+MG&S.AgeGroup=&S.Gender= [dostęp: 19.10.2023]
Uno 2020		Hajime Uno, Lu Tian, Miki Horiguchi, Angel Cronin, Chakib Battioui and James Bell (2020). <i>survRM2: Comparing Restricted Mean Survival Time</i> . R package version 1.0-3. https://CRAN.R-project.org/package=survRM0032
URPL Tevimbra		https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%20%84stwa [data dostępu 17.10.2023 r.]
Victor 2019		C.R. Victor et al., <i>Safety and Effectiveness of Chemotherapy for Metastatic Esophageal Cancer in a Community Hospital in Brazil</i> , <i>Journal of Global Oncology</i> no. 5 (2019) 1-10. Published online July 31, 2019, DOI: 10.1200/JGO.19.00103.
VigiAccess Tevimbra		https://vigiaccess.org/ [data dostępu 17.10.2023 r.]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The initially claimed therapeutic indication was: “Tevimbra as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, recurrent, locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior chemotherapy.”

Epidemiology and risk factors

Oesophageal cancer (OC) is the eighth most common cancer and the sixth most common cause of cancer-related death worldwide, with an estimated 604,100 new cases and 544,076 deaths (5.5% of all cancer mortality) observed in 2020 (GLOBOCAN 2020, accessed 04 March 2021). In 2018, the highest mortality rates of EC were found in Eastern Asia (with an age-standardized rate of 10.7), Eastern Africa (8.2), Southern Africa (7.2), and Northern Europe (4.3) (Huang et al 2021). Although EC is a rare disease in Europe (annual incidence approximately 1/13,300, according to Orphanet), it remains a highly fatal disease and a major cause of cancer mortality.

Oesophageal cancers are histologically classified as squamous cell carcinoma (OSCC) or adenocarcinoma (EAC), which differ in their pathology, tumour location, and prognosis. Although OSCC accounts for ~90% of cases of oesophageal cancer worldwide (Abnet et al. 2018), mortality rates associated with EAC are rising and have surpassed those of OSCC in several regions in the EU (Castro et al. Ann Oncol 2014). Esophageal carcinoma is rare in young people and increases in incidence with age, peaking in the seventh and eighth decades of life. EAC is three to four times as common in men as it is in women, whereas the sex distribution is more equal for OSCC (Rustgi et al. N Engl J Med 2014). The main risk factors for OSCC in Western countries include tobacco and alcohol consumption.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

OSCC is usually asymptomatic until an advanced disease stage with common presenting symptoms being dysphagia (at first with solids then progressing to fluids) and weight loss. Thus, diagnosis is often made late in the disease course in countries where screening programs for early detection of EC are not in use or are impractical because of low incidence rates. According to the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (SEER 2021), one-third of US patients with OSCC had lymphatic spread to regional lymph nodes, and 39% had distant metastases at the time of diagnosis. The 5-year survival for localized disease is 32.0% but drops to 24.0% for

EMA/CHMP/359838/2023 Page 11/165

regional disease and 6.1% for patients with distant metastases. Patients diagnosed or treated once OSCC has progressed face a very poor prognosis (Abraham et al 2020).

Management

Depending on the clinical situation, patients with advanced (metastatic, unresectable, or recurrent after curative therapy) OSCC have different palliative treatment options. Platinum-based doublet chemotherapy (cisplatin/oxaliplatin/carboplatin plus fluoropyrimidines or taxanes) is usually offered as first-line palliative therapy aiming at an extension of survival of patients with good performance status (Lordick et al. 2016, Muro et al. 2019, NCCN 2020). Unfit patients (ECOG PS >1) are treated with best supportive care. Localized treatments such as radiotherapy (including external radiation or brachytherapy) and endoscopic therapies (stents) are applied for the symptomatic treatment of obstruction and dysphagia.

At the time of the initiation of the pivotal study (Study 302) for this submission, there were no approved therapies for patients with advanced or metastatic OSCC after failure of 1st line therapy. Back then, single-agent palliative chemotherapy (taxanes, irinotecan) was recommended and commonly used in medical practice for patients with good PS scores (0 or 1) following 1st line systemic therapy worldwide (NCCN 2017).

Nivolumab received a positive opinion from EMA in October 2020 as monotherapy for the treatment of patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic OSCC after prior fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy based on the results of ATTRACTION-3 (Kato et al 2019).

Unmet medical need

Efficacy of palliative systemic chemotherapy used in the 2nd line setting of advanced and/or metastatic OSCC has been described to be limited with fewer than 20% of patients responding to treatment and poor long-term

survival (median OS of approx. 3 to 7 months). On the other hand, single-agent palliative chemotherapy is associated with substantial haematological, gastrointestinal, and neurological toxicities. As such, there was an urgent need for efficacious therapies for OSCC with improved tolerability in the 2nd line setting (Burkart et al 2007, Mizota et al 2011, Shirakawa et al 2014, Song and Zhang 2014).

PD-1 inhibitors have demonstrated survival improvement over chemotherapy in patients with advanced or metastatic OSCC previously treated with systemic therapy (Kato et al 2019, Kojima et al 2020).

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015 Polska Nowotwory układu pokarmowego</p>	<p><u>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</u> <i>Chemioterapia paliatywna</i> W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z fluorouracyl). Nie udowodniono większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania. Skuteczność CTH w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe.</p>
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Europa Oesophageal cancer</p>	<p><u>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</u> <i>Second and subsequent lines of treatment for advanced oesophageal SCC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab is recommended for oesophageal SCC previously treated with platinumefluoropyrimidine ChT [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]. • Where approved, pembrolizumab may be an option for patients with previously treated SCC who have not received first-line treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) and have a PD-L1 combined positive score (CPS) > 10 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; FDA approved, not EMA approved]. • ChT with a taxane or irinotecan can be considered in fit patients who have been previously treated with platinumefluoropyrimidine and/or nivolumab or pembrolizumab [II, B]. <p><i>Supportive care and nutrition</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Care for patients with advanced oesophageal cancer should include early palliative care referral and nutritional support [I, A]. <p><i>Levels of evidence:</i> I A – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well- conducted randomised trials without heterogeneity; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended II B – Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 USA Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers</p>	<p><u>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</u> Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated) <i>Second-Line or Subsequent Therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dependent on prior therapy and Performance Status (PS) <p><i>Preferred Regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab (category 1) • Pembrolizumabe for tumors with PD-L1 expression levels by CPS of ≥10 (category 1) • Docetaxel (category 1) • Paclitaxel (category 1) • Irinotecan (category 1) • Fluorouracil and irinotecan <p><i>Other Recommended Regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan and cisplatin • Docetaxel and irinotecan (category 2B) <p><i>Useful in Certain Circumstances</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrectinib or larotrectinib for NTRK gene fusion-positive tumor • Pembrolizumabe,g for MSI-H/dMMR tumors • Nivolumab and ipilimumabe for MSI-H/dMMR tumors • Pembrolizumabe for TMB high (≥10 mutations/megabase) tumors

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023 USA ASCO Guideline</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dostarlimab-gxly for MSI-H/dMMR tumors • Dabrafenib and trametinib for BRAF V600E mutated tumors • Selpercatinib for RET gene fusion-positive tumors <p><u>Unresectable locally advanced, Locally recurrent, or Metastatic disease:</u></p> <p>A. Karnofsky performance score $\geq 60\%$ or ECOG performance score ≤ 2 : Perform microsatellite and PD-L1 testing (if not done previously) if metastatic cancer is suspected; NGS may be considered via validated assay \rightarrow Systemic therapy and/or Palliative/Best supportive care</p> <p>B. Karnofsky performance score $< 60\%$ or ECOG performance score ≥ 3: Palliative/Best supportive care</p> <p><u>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</u></p> <p>Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p>
	<p><u>Brak rekomendacji dla ocenianego wskazania.</u></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 22. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących tislelizumabu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	Tislelizumab With Chemotherapy or Radiation for Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (TINES) NCT05603065	4	Aktywne, nie rekrutuje	BD	10/10/2022	10/2023	10/2024	32	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05603065	-
BD	Perioperative Tislelizumab Plus Chemotherapy for Resectable Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT06056336	2	Rekrutuje	BD	07/09/2023	30/09/2024	31/12/2026	73	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06056336	-
BD	Adjuvant Chemotherapy in Combination With Tislelizumab in Lymph Node-Positive Esophageal	1	Rekrutuje	BD	02/08/2023	30/06/2025	30/06/2029	50	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05984342	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Squamous Cell Carcinoma NCT05984342									
BD	Study To Investigate the Efficacy and Safety of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Participants With Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT05461794	2	Rekrutuje	BD	03/10/2022	12/2024	12/2024	100	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05461794	-
BD	Combination of Tislelizumab and Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer (EC-CRT-002) NCT05520619	2	Rekrutuje	BD	15/09/2022	31/07/2025	31/07/2026	114	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05520619	-
BD	Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. NCT05323890	2	Rekrutuje	BD	20/04/2022	20/10/2023	20/10/2024	15	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05323890	-
BD	Study of Tislelizumab in Participants With Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT04974047	2	Aktywne, nie rekrutuje	BD	17/08/2021	17/04/2023	30/05/2026	70	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04974047	-
BD	A Study of Chemoradiation in Combination With Tislelizumab as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT05919030	3	Rekrutuje	1	01/07/2023	01/07/2026	01/07/2027	155	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05919030	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT03783442	3	Aktywne, nie rekrutuje	1	11/12/2018	30/09/2023	30/09/2023	649	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03783442	-
BD	Conversion of Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT05449483	2	Rekrutuje	BD	11/05/2022	30/06/2023	30/06/2025	40	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05449483	-
BD	AdvanTIG-203: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT04732494	2	Aktywne, nie rekrutuje	BD	31/03/2021	01/02/2023	29/02/2024	125	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732494	-
BD	A Study to Evaluate LBL-007 in Combination With Tislelizumab Plus Chemotherapy in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT06010303	2	Jeszcze nie rekrutuje	BD	11/2023	12/2024	01/2025	116	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06010303	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
TAK	A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT03430843	3	Zakończone	2	26/01/2018	01/12/2020	28/12/2022	513	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430843	-
BD	Efficacy and Safety of Tislelizumab and Nab-paclitaxel Combined With Low-dose Radiotherapy in Patients With Stage Ivb Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT05547828	2	Jeszcze nie rekrutuje	BD	20/12/2022	20/12/2024	20/12/2024	20	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05547828	-
BD	Induction Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy in the Treatment of Locally Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma NCT05515315	2	Jeszcze nie rekrutuje	BD	09/10/2022	08/08/2023	08/08/2025	93	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05515315	-
BD	Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Placebo in Combination With Chemoradiotherapy in Participant With ESCC NCT03957590	3	Aktywne, nie rekrutuje	BD	12/06/2019	30/11/2024	30/12/2024	370	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03957590	-
BD	Chemoradiation Plus Tislelizumab for Conversion Therapy of Locally Nonresectable ESCC NCT05394415	1/2	Rekrutuje	BD	01/05/2022	30/04/2024	30/04/2025	30	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394415	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	Tislelizumab in Combination With Chemotherapy for Conversion Therapy of Locally Nonresectable ESCC NCT05469061	2	Rekrutuje	BD	01/01/2022	01/08/2022	01/11/2022	17	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469061	-
BD	Chemoradiotherapy Plus Immunotherapy Followed by Surgery for Esophageal Cancer NCT04776590	2	Rekrutuje	BD	28/01/2021	15/02/2023	15/24/2024	30	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04776590	-
BD	KD6001 in Combination With Anti-PD-1 Antibody±Bevacizumab in Patients With Advanced HCC and Other Solid Tumors NCT05906524	1/2	Jeszcze nie rekrutuje	BD	30/07/2023	31/12/2024	31/12/2025	85	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05906524	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. [dostęp: 11.10.2023].

11.4. Strategie wyszukiwania

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Tevimbra w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Results
#1	((Tevimbra) OR (tislelizumab)) AND (english[Filter])	263
#2	1 645 326	
#3	#1 AND #2	24

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tevimbra w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	643 171
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	175 613
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1 132 103
#4	("placebo"):ti,ab,kw	369 212
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	84 439
#6	("randomly"):ti,ab,kw	317 937
#7	("trial"):ti	424 413
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 436 794

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	780 361
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	777 410
#11	#8 NOT #9 NOT #10	811 555
#12	(Tevimbra):ti,ab,kw	0
#13	(tislelizumab):ti,ab,kw	234
#14	#12 OR #13	234
#15	"esophageal squamous cell carcinoma" OR "ESCC" OR "OSCC"	1177
#16	#14 AND #15	50
#17	#11 AND #16	42

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tevimbra w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 113 767
#2	tislelizumab OR Tevimbra	268
#3	"esophageal squamous cell carcinoma" OR "ESCC" OR "OSCC"	24 654
#4	#1 AND #2 AND #3	21

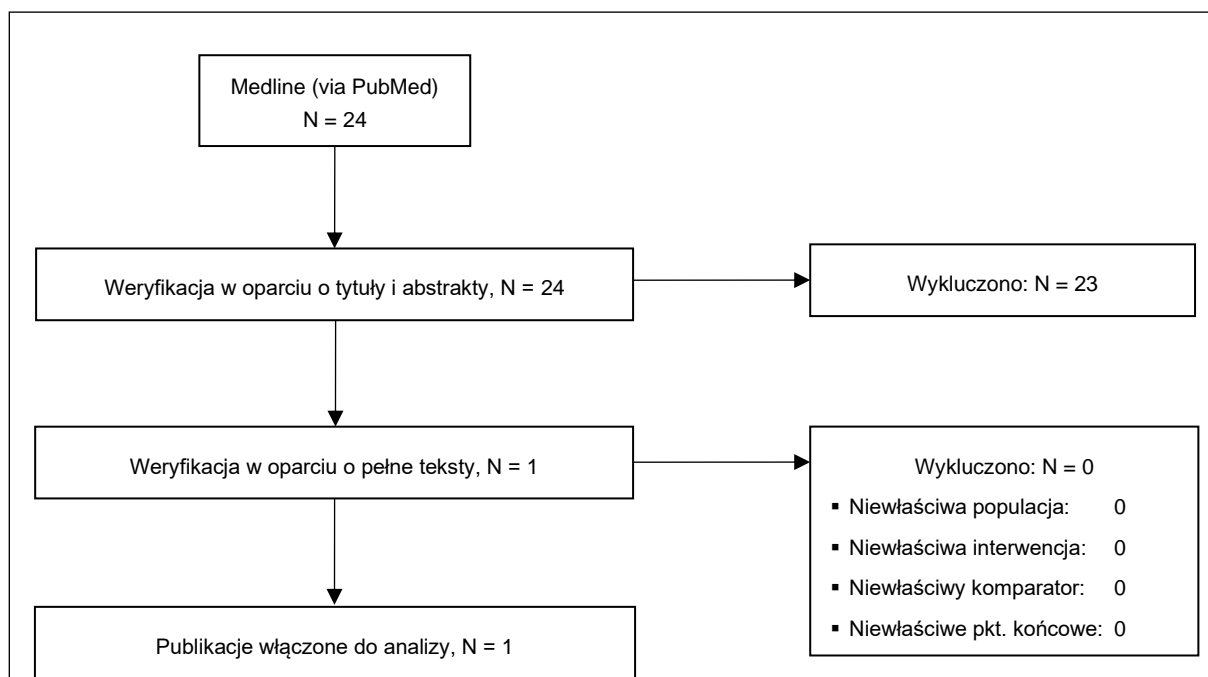
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Tevimbra w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.01.2024 r.)

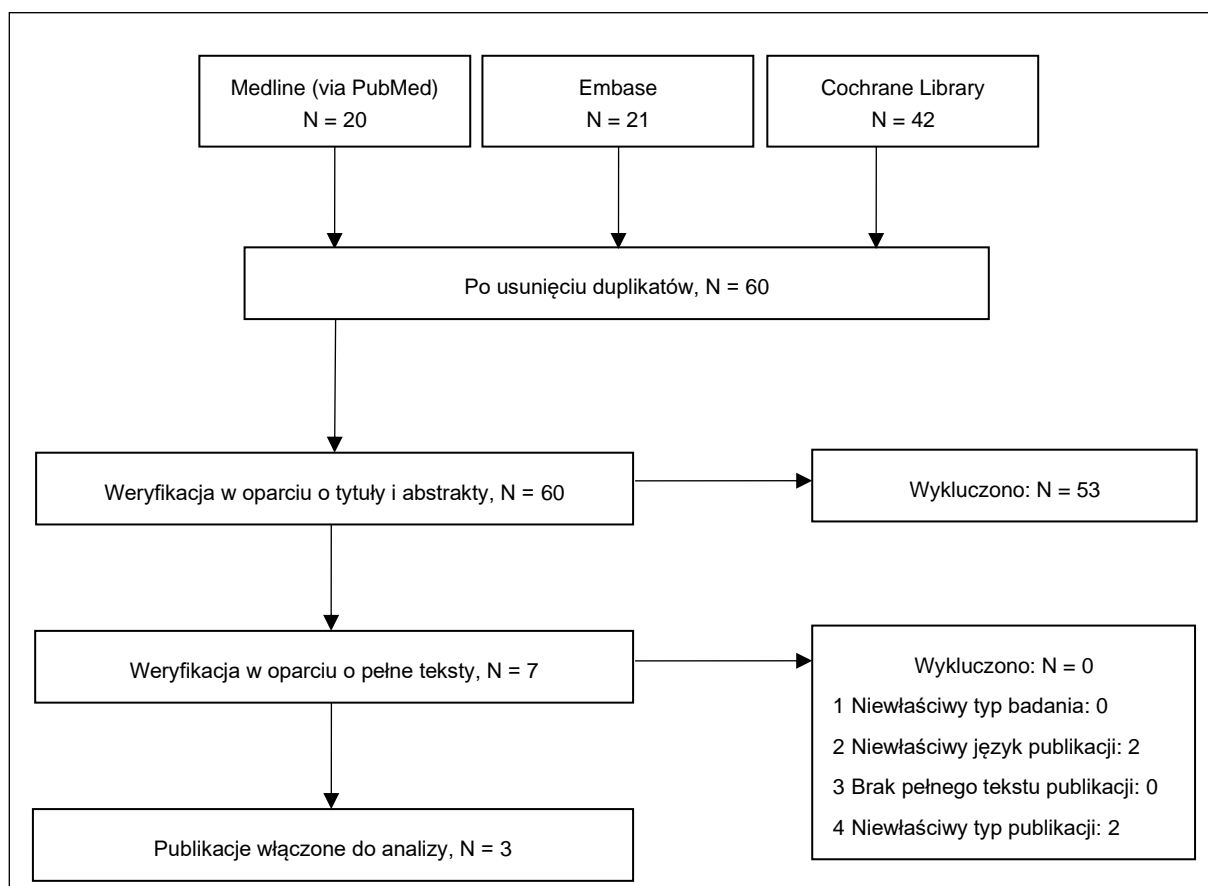
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	84 916
#2	randomized controlled trial.af.	18 883
#3	controlled clinical trial.af.	2 979
#4	placebo.af.	15 470
#5	clinical trials.af.	27 776
#6	(tislelizumab or Tevimbra).af.	102
#7	(esophageal squamous cell carcinoma or ESCC or OSCC).af.	1 174
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	92 983
#9	6 and 7 and 8	20

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.5. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 10. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych



Rysunek 11. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Tevimbra

11.6. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

11.6.1. Opinie ekspertów klinicznych

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i> , OSCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny	ok.730	Ok.480	Ok 50%	KRN Onkologia Kliniczna pod red.M.Krzakowskiego szacunek własny

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i> , OSCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny	5 Fluorouracyl + irinotecan	30%	15%	X <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Paclitaxel	30%	15%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Nivolumab	20%	20%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Docetaxel	20%	20%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Tevimbra	0%	20%	<input type="checkbox"/>	X <input type="checkbox"/>	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Tevimbra, s. 84-97. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Pacjenci w dobrym stanie wydolności wg WHO 0-1, bez przetrwałych toksyczności po pierwotnym leczeniu , z pełną wydolnością narządową, z prawidłowymi parametrami laboratoryjnymi., z progresją zmian mierzalnych wg RECIST po chth opartej o cisplatinę w pierwszej linii , ocena nad ekspresji PD-L1

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

W badaniu rejestracyjnym określono zastosowanie Tevimbry w drugiej linii leczenia , warunkiem jest wcześniej zastosowane leczenie systemowe zawierające związki platyny. W badaniu rejestracyjnym (BGB-A317-302) pacjenci otrzymali jedną linię leczenia chemicznego opartą w 97% o związki platyny. Ocena nad ekspresji PD-L1 >10 miało wpływ na medianę przeżycia pacjentów. W badaniu BGB-A317-302 w kryteriach włączenia nie uwzględniano nad ekspresji PD-L1. Włączani byli pacjenci z ekspresją PD-L1 zarówno >10 jak i < 10 , a również z nieznaną ekspresją. Poza tym w ramieniu kontrolnym chorzy w drugiej linii otrzymywali różne preparaty cytostatyczne (Docetaxel, Paclitaxel , Irinotekan). W CHPL nie uwzględnia się nad ekspresji PD-L1. Różnice w skuteczności na pewno mają związek z nad ekspresją PD-L1., co zresztą potwierdzono w analizie Badania rejestracyjnego BGB-A317-302., gdzie po przeanalizowaniu chorych znad ekspresją PD-L1 >10 w porównaniu do chorych znad ekspresją <10 stwierdzono korzystny wpływ na OS

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Pacjenci byli diagnozowani zgodnie z obowiązującymi standardami z określeniem zmian mierzalnych z możliwością oceny odpowiedzi w kategoriach RECIST.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

W badaniu rejestracyjnym BGB-A317-302 uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 18 r. życia z medianą wieku 62 lata, 84% stanowili mężczyźni , 19% było rasy białej, aż 80% stanowili Azjaci. Chorzy byli w stanie sprawności wg ECOG 0-1 w tym 75% było w stanie sprawności wg ECOG =2. Jak widać przewaga chorych z regionu geograficznego-Azji (z wyłączeniem Japonii) mogła mieć wpływ na wyniki z uwagi na różnice pod względem fenotypu a tym samym genotypu, co może mieć wpływ na różnice w wrażliwości na zastosowane terapie (dla przykładu podam wrażliwość na S-1 w raku żołądka w rasie żółtej gdzie badania Taiho Pharmaceutical obejmowało pacjentów z Japonii i budziło wątpliwości czy wyniki tego badania mogą być ekstrapolowane do krajów spoza Azji Wschodniej z powodu różnic w farmakokinetyce S-1 pomiędzy osobnikami rasy kaukaskiej i Azjatami)

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Przed wszystkim stan wydolności pacjenta , pełna wydolność narządowa (brak przetrwałych toksyczności po pierwotnym leczeniu) , obecność zmian mierzalnych możliwych do oceny w kategoriach RECIST, ocena nad ekspresji PD-L1 z wskazaniem doboru chorych znad ekspresją >10

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Każdego rodzaju terapia onkologiczna oparta o leki z określonym niezależnym profilem toksyczności może być stosowana tylko pod nadzorem wykwalifikowanego personelu , który ma obowiązek poznać mechanizmy działania i toksyczności nowych wprowadzanych preparatów . Niezależnie poznać mechanizmy kontroli tych toksyczności., Wprowadzanie nowych preparatów ma na celu poprawić sytuację chorobową pacjenta , a nie narazić go na niebezpieczeństwo związane z nieprecyzyjnym nadzorem toksyczności. Dokładny profil toksyczności jest zawarty w CHPL. Istotne jest również dokładne zebranie wywiadu dotyczącego

ewentualnych schorzeń dodatkowych i koniecznością przyjmowania niezależnych farmaceutyków , z oceną ewentualnych interakcji.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?
Vide pkt 1

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Stosowanie preparatów onkologicznych w formie doustnej , zawsze jest opcją korzystniejszą dla pacjenta , co się wiąże nie tylko z ograniczeniem jego pobytu w warunkach szpitalnych , ale również zmniejsza stres wynikający z podań dożylnych czy też domięśniowych preparatów., Natomiast wybór terapii zawsze uzależniony jest przede wszystkim od wskazań terapeutycznych na danym etapie leczenia choroby nowotworowej.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Kryteria dotyczące przerwania danej terapii systemowej związane są po pierwsze z brakiem odpowiedzi na zastosowane leczenie , po drugie występowanie toksyczności niekontrolowanych. Dla tego istotna jest ocena odpowiedzi wg RECIST z badaniami obrazowymi co 2-3 miesiące , żeby w przypadku braku odpowiedzi nie narażać chorych na niepotrzebne toksyczności , a poza tym nie narażać finansów ze środków społecznych na niepotrzebne wydatki.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Analizując wyniki badania rejestracyjnego BGB-A317-302 , gdzie mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła w grupie otrzymującej Tevimbre - 10,3 miesiąca. , a mediana czasu obserwacji obliczona odwrócona metodą Kaplana-Meiera wyniosła 20,8 m. Średni czas trwania leczenia biorąc pod uwagę wyniki PFS w badaniu rejestracyjnym wynosił 7,3 m. W badaniu Bb-a317-205 DOR wyniósł 12,8 m .Leczenie powinno być prowadzone do progresji lub niekontrolowanych toksyczności

Leczenie może być prowadzone opierając się na tych danych powyżej do ok. 12 miesięcy

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Tak jak przedstawiono w zagadnieniu – Technologie opcjonalnie, czyli w drugiej linii mamy aktualnie do dyspozycji programy oparte o cytostatyki (paclitaxel, docetaxel irinotekan, 5-fluorouracyl) lub nivolumab pod warunkiem , że w pierwszej linii nie było zastosowane leczenie oparte o preparaty immunologiczne.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

W jasno określonych kryteriach doboru pacjentów (druga linia po zastosowaniu w pierwszej linii schematu opartego o DDP i 5 Fluorouracyl , z nad ekspresją PD-L1 > 10) nie widzę problemu . Wykluczenie chorych, którzy dostawali w pierwszej linii leczenie immunologiczne.

11.6.2. Opinie organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	EuropaColon Polska
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Choroby układu pokarmowego, w tym nowotwory układu pokarmowego
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	1
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Digestive Cancers Europe (DiCE), Pancreatic Cancer Europe (PCE); European Cancer Patients Coalition ECPC, World Pancreatic Cancer Coalition WPCC; GI Cancer Alliance; Global Colon Cancer Association GCCA.

Wpływ choroby na życie u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub rozsiały płaskonabłonkowy rak przełyku wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Otrzymanie diagnozy nowotworu może być bardzo trudną sytuacją. Ale nowotwór przełyku jest o tyle trudny, że nie można go ukryć przed otoczeniem. Stanowi ogromną uciążliwość dnia codziennego, odbiera podstawową potrzebę zaspakajania potrzeby odżywiania i przyjemności, którą z niej czerpiemy. Nowotwór może utrudniać przechodzenie pokarmu i płynów przez przełyk. Takie leczenie, jak chemioterapia lub radioterapia może czasami obkurczyć nowotwór, co ułatwia przełykanie. Ból. Zaawansowany rak przełyku może powodować ból. Lekarz może przepisać leki przeciwbólowe. Krwawienie z przełyku. Chociaż krwawienie jest zwykle stopniowe, czasami może ono być nagłe i ciężkie.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Rak przełyku u pacjentów powyżej 70 roku życia. U osób w wieku powyżej 70 lat z uwagi na ryzyko powikłań pooperacyjnych, niechętnie podejmuje się radykalne leczenie. W badaniu przeanalizowano dane pacjentów z co najmniej II stopniem zaawansowania nowotworu, u których w latach 2004-2019 w Ochsner Medical Center w Nowym Orleanie wykonano poprzedzoną chemioradioterapią resekcję przełyku. Porównywano wyniki 188 osób poniżej 70. roku życia (średnio 59 lat) oraz 94 osób co najmniej siedemdziesięcioletnich (średnia wieku 74 lata). W starszej grupie częściej występowały choroby współistniejące. W grupie tej po leczeniu operacyjnym częściej obserwowano powikłania w postaci migotania przedsionków oraz zatrzymania moczu. Mimo to liczba ciężkich powikłań pooperacyjnych oraz czas hospitalizacji dla obu grup były podobne. Śmiertelność okołoperacyjna w starszej i młodszej grupie wyniosła odpowiednio 4,3% i 3,8%. Wniosek z tego jest jeden – nie ma powodu by nie podejmować leczenia raka przełyku i

połączenia przełykowo-żołądkowego u osób w wieku powyżej 70 lat. Tym bardziej, że śmiertelność na raka przełyku jest bezzasadnie tak wysoka.

<https://europacolopoliska.pl/kwiecien-miesiac-swiadomosci-raka-przełyku/>

4. Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).
- Niestety, zaawansowane nowotwory przełyku i żołądka czasem mogą być bardzo trudne do leczenia, a ich wyleczenie może okazać się niemożliwe. W takim przypadku głównym celem leczenia będzie maksymalne przedłużenie życia i zapewnienie pacjentowi maksymalnego komfortu.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	
6.	Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Tevimbra (tislelizumab)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Tevimbra, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, 	

	<ul style="list-style-type: none"> • innych aspektów. 	
3.	<p>Proszę wymienić obawy/ zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej. 	

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Tevimbra (tislelizumab)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Tevimbra.

Nie znam leku Tevimbra, ani pacjentów, którzy ewentualnie mieli okazję stosować go w leczeniu. Trudno odnieść się do jego zalet lub wad. Ale jeśli wnosi do leczenia i jakości życia pacjenta cokolwiek więcej niż dotychczasowe terapie to z pewnością warto jest refundacji dla potrzebujących.

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

U pacjentów z rakiem przełyku kluczowa jest możliwość jak najbardziej normalnej diety zanim będzie konieczne żywienie dojelitowe lub pozajelitowe. Stąd potrzeba opracowania materiałów dla pacjentów o tej tematyce.

<https://europacolnypolska.pl/poradnik-dietetyczny/>

<https://www.youtube.com/watch?v=fxPygdZihQI>

Warto też zapoznać się z raportem oraz konferencją prasową na temat m. in. raka przełyku.

<https://europacolnypolska.pl/sytuacja-pacjentow-w-polsce/>.