



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

**Loqtorzi (toripalimab)
we wskazaniu:
w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną
w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych
pacjentów z nawrotowym,
niekwalifikującym się do leczenia
chirurgicznego ani radioterapii bądź
przerzutowym rakiem nosogardła**

Opracowanie analityczne

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

Nr: **WS.425.1.2024.26**

Data ukończenia: 14.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
PODSUMOWANIE	7
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1. Przedmiot analizy	8
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3. Wielkość populacji docelowej.....	9
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5. Ocena siły interwencji.....	9
1.6. Ocena ekonomiczna.....	10
1.7. Ocena niepewności wnioskowania	11
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1. Informacje podstawowe	12
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
2.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
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. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	18
3.6. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	19
3.7. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	19
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	21
4.1. Szacowanie wielkości populacji	21
4.1.1. Opis metodyki.....	21
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	22
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	22
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	23
5.1. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	23
5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
5.3. Opis badań	24
5.4. Kryteria populacji docelowej.....	25

5.5.	Ocena jakości badań	30
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration	30
5.5.2.	Opis komparatora.....	30
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	30
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	31
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	31
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	31
5.6.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	31
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	33
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej	33
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania	35
6.3.	Podsumowanie siły interwencji	43
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	45
7.1.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	45
7.1.1.	Założenia.....	45
7.1.2.	Dane wejściowe	45
7.1.3.	Wyniki.....	45
7.2.	Model farmakoeconomiczny	46
7.2.1.	Metodyka.....	46
7.2.2.	Założenia.....	47
7.2.3.	Dane wejściowe	47
7.2.4.	Wyniki.....	48
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	50
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	55
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	57
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	57
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	57
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	57
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoeconomicznego	57
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego	57
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	57
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	58
9.1.	Populacja docelowa	58
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	58
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	58
10.	PIŚMIENNICTWO	59
11.	ZAŁĄCZNIKI	62
11.1.	Fragmenty EPAR	62

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	62
11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	65
11.3.1. Opinie ekspertów klinicznych	65
11.3.2. Opinie organizacji pacjenckich.....	66
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	74
11.5. Strategie wyszukiwania	80
11.6. Diagram selekcji publikacji	81
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA	81
11.8. Diagram selekcji analiz HTA	82

WYKAZ SKRÓTÓW

ADA	przeciwciała przeciwlkowe (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
ADR	zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ASP	Średnia cena sprzedaży (ang. <i>average sales price</i>)
ASR	współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. <i>age standarized ratio</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CHT	chemioterapia
CT	tomografia komputerowa
CTCAE	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barra
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>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia
EORTC QLQ-H&N35	Kwestionariusz oceny jakości życia dedykowany pacjentom z nowotworami głowy i szyi
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>)
GGN	górną granicę normy
GP	schemat gemcytabina z cisplatyną
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSCT	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem-cell transplantation</i>)
irAE	zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym
IRC	niezależna komisja oceniająca (ang. <i>independent Review Committee</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NPC	rak nosogardła (ang. <i>nasopharyngeal carcinoma</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD-L1, PD-L2	ligandy dla receptora programowanej śmierci
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGP	schemat leczenia: pembrolizumab z gemcytabiną i cisplatyną
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RMST	średni czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
TGP	schemat leczenia: toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną
TRAE	zdarzenia niepożądane związane ze zdrowiem (ang. <i>treatment related adverse event</i>)
UN	niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WAC	Hurtowy koszt nabycia (ang. <i>wholesale acquisition cost</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - gemcytabina,
 - cisplatyna.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto gemcytabinę i cisplatynę.
2. Siła interwencji (toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną vs. placebo z gemcytabiną i cisplatyną)
 - Skuteczność:
 - Mediana OS: niedojrzała w grupie interwencji vs. 33,7 miesiąca w grupie komparatora,
 - 1-roczny odsetek OS: 90,9 % vs. 87,1%,
 - 2-letni odsetek OS: 78,0% vs. 65,1%,
 - 3-letni odsetek OS: 64,5% vs. 49,2%,
 - Mediana PFS: 21,4 miesiąca vs. 8,2 miesiąca,
 - Wskaźnik ORR: 78,8% vs. 67,1%,
 - Mediana DOR: 10,0 miesiąca vs. 5,7 miesiąca.
 - Bezpieczeństwo (badania JUPITER-02 i JUPITER-06):
 - Najczęstsze TRAEs: cytopenie, nudności, wymioty, zmęczenie, zmniejszony apetyt, wysypka i nieprawidłowości w testach czynności wątroby,
 - TRAEs ≥ 3 . stopnia: 45,4% vs. 38,7%,
 - irAEs: 33,5%,
 - Zgony: 6,7% vs. 6,0%,
- Dla badania JUPITER-02:
 - TEAEs prowadzące do zgonu: 3,4% vs. 2,1%,
 - TEAEs prowadzące do przerwania leczenia: 11,6% vs. 4,9%,
 - SAEs związane z leczeniem: 38,4% vs. 36,4%.
3. Jakość dowodów naukowych
 - Dwuramienne badanie III fazy JUPITER-02, ogólne ryzyko błędu: niskie wg narzędzia Cochrane RoB2.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: krótki horyzont czasowy oraz populacja badania – w całości rasy azjatyckiej.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 35 (30–40).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 20 (20-20) osobo-lat.
 - Szacowana populacja w drugim roku: 50 (50–50) osobo-lat.
 - Szacowana populacja w trzecim roku (i w okresie stabilnym): 70 (60-80) osobo-lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Loqtorzi, stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła. Posiada również drugie wskazanie do stosowania w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.

Oceniana technologia jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 wywołującymi hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1, w tym przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie ligandów PD-1, tj. PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T hamuje proliferację limfocytów T, wytwarzanie cytokin i aktywność cytotoksyczną. Jego mechanizm działania jest podobny do mechanizmów działania innych substancji czynnych zalecanych przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, ponieważ przeciwciałami monoklonalnymi IgG4 wiążącymi się z PD-1 są m.in. pembrolizumab, niwolumab, tislelizumab czy kamrelizumab, jednak w ocenianym wskazaniu żadna z wymienionych substancji nie jest zarejestrowana w Europie ani refundowana w Polsce.

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

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak jamy nosowo-gardłowej (rak nosogardła, ang. *nasopharyngeal carcinoma*, NPC) jest poważną i zagrażającą życiu chorobą. W rozwoju NPC kluczowe jest zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), czynniki środowiskowe takie jak tytoń czy alkohol, odgrywają mniejszą rolę w rozwoju choroby. Rak nosogardła jest mało rozpowszechnioną chorobą ze współczynnikiem standaryzowanym wiekiem ASR równym 0,44 w Europie. W Chinach NPC jest relatywnie powszechny z ASR równym 3,0, a w południowych Chinach nawet 9,69. Diagnoza stawiana jest zwykle na podstawie badań i biopsji z jednoczesnym obrazowaniem CT, MRI lub PET w celu oceny zakresu/stopnia zaawansowania choroby. Leczenie obejmuje radioterapię, chemioterapię i rzadziej chirurgię.

Odnalezione w ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych dokumenty jako opcje leczenia pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, lub przerzutowym NPC wskazują: kamrelizumab z CHT G/C (ESMO; II, A), kamrelizumab lub tislelizumab z CHT G/C (silne zalecenia z wysokiej jakości dowodami) albo pembrolizumab albo niwolumab z CHT G/C, jeśli nie są dostępne w/w (ASCO). Według wytycznych NCCN preferowane w pierwszej linii leczenia alternatywne schematy to: CHT G/C (kategoria 1), CHT G/C z tislelizumabem (2B), CHT G/C w skojarzeniu z innym inhibitorem PD-1 [np. pembrolizumab lub niwolumab (2A)], cisplatyna z 5-FU, cisplatyna albo karboplatyna z docetakselem albo paklitakselem. W polskich wytycznych PTOK sprzed 10 lat w leczeniu chorych z przerzutami do narządów odległych zalecane jest stosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę. Wytyczne NCCN zaadaptowane do warunków polskich w ocenianym wskazaniu w pierwszej linii leczenia wymieniają schemat PG, czyli cisplatyna i gemcytabina (siła zaleceń: 2A). Spośród wymienionych w wytycznych inhibitorów PD-1 (tislelizumab, kamrelizumab, niwolumab, pembrolizumab) żaden nie jest zarejestrowany w Europie w ocenianym wskazaniu.

Przedmiotem oceny AOTMiT w 2018 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: m.in. rak płaskonabłonkowy nosogardła był niwolumab. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali wówczas za niezasadne finansowanie niwolumabu ze środków publicznych w tym wskazaniu w ramach RTDL z uwagi na brak dowodów naukowych potwierdzających jego korzystne działanie. W roku 2021 ocenie AOTMiT poddany był pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, m.in.: w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Został on pozytywnie oceniony zarówno przez Radę, jak i Prezesa – w uzasadnieniu zwracano uwagę przede wszystkim na jego skuteczność kliniczną oraz wytyczne kliniczne. Z zapisów programu lekowego wynika jednak, że wyłączeni są z niego pacjenci z rakiem nosogardła.

Produkt leczniczy Loqtorzi i substancja czynna toripalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Chemioterapia w schemacie: cisplatyna i gemcytabina to aktualnie jedyna alternatywna dostępna i refundowana w Polsce terapia w ocenianym wskazaniu, wskazana również przez wytyczne NCCN (kategoria 1) jako

preferowana w pierwszej linii leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła.

1.3. Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków nawrotowego lub przerzutowego NPC oszacowana została na 35 (30-40) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna lub maksymalnie przez 24 miesiące. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 21,4 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: ok. 23 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 20 osobo-lat, w drugim roku ok. 50 (50-50) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 70 (60–80) osobo-lat.

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

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Loqtorzi (toripalimab) w pierwszym rzucie u pacjentów dorosłych z nawrotowym niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, bądź przerzutowego raka nosogardła oceniano w wieloośrodkowym dwuramiennym badaniu randomizowanym III fazy (JUPITER-02). Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki tego badania jest fakt, iż badana populacja była rasy azjatyckiej w 100%.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak zareportowanych danych dotyczących jakości życia. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5. Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie toripalimabu (95%CI: 38,70; NE), a w grupie kontrolnej wyniosła 33,7 miesiąca (95% CI: 27,01; 44,19). Stratyfikowany wskaźnik HR dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,63 (95% CI: 0,446; 0,891).

Brak jest zareportowanych (badanych) danych dotyczących wyników kwestionariuszy oceniających jakość życia leczonych pacjentów.

Mediana PFS w analizie końcowej wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 11,73; NE) w grupie toripalimabu i 8,2 miesiąca (95%CI: 7,03; 9,79) w grupie kontrolnej [stratyfikowany HR=0,52 (95%CI: 0,374), 0,726; p<0,0001].

ORR (data odcięcia: 08.06.2021) wynosił 78,8% (95% CI: 71,24; 85,09) w grupie toripalimabu i 67,1% (95% CI: 58,79; 74,75) w grupie kontrolnej. Różnica ORR wyniosła 11,4% (95% CI: 1,65; 21,23), p=0,0221. Dla daty odcięcia danych: 02.11.2020 r. mediana DOR wyniosła 10,0 miesięcy (95% CI: 8,8; NE) w grupie toripalimabu i 5,7 miesięcy (95% CI: 5,4; 6,8) w grupie kontrolnej.

Wykonano dodatkowe analizy pomocnicze w podgrupach, uzyskano wyniki podobne do tych z analizy pierwotnej. Testowano PFS w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, stanu zaawansowania choroby, liczby kopii genomu wirusa EBV, czy ekspresji PD-L1.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

W przedstawionych analizach bezpieczeństwa należy zwrócić uwagę na nierównowagę w reprezentatywności rasowej (zdecydowana większość pacjentów była rasy azjatyckiej), co może mieć wpływ na przenoszalność wyników na warunki europejskie/ polskie (należy mieć na uwadze różnice w genotypie, stylu życia i przyzwyczajeniach, jak również różnice w praktyce klinicznej). Ocena bezpieczeństwa dotyczyła populacji leczonych toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią we wskazaniach: rak nosogardła oraz płaskonabłonkowy rak przełyku, a także różnych populacji leczonych toripalimabem w monoterapii.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym są najbardziej znaczącymi zdarzeniami u pacjentów leczonych przeciwciałami blokującymi PD-1. W badaniu JUPITER-02 irAE u pacjentów z rakiem nosogardła wystąpiły u 41,1%, a irAE stopnia 3. i wyższego u 6,8% tej populacji.

Zgony odnotowano w populacji NPC leczonej toripalimabem (n=5; 3,4%), OSCC (n=22; 8,6%) oraz w różnych populacjach leczonych toripalimabem w monoterapii (n=69; 6,2%). Większość nastąpiła na skutek progresji – badacz określił związek z badaną substancją u 4/5 pacjentów badania JUPITER-02 (progresja, krwotok wewnątrzczaszkowy i krwotok z nosa), u żadnego z badania JUPITER-06 i u 4 w badaniach z toripalimabem w monoterapii. AE związane z leczeniem (TRAE) i prowadzące do dyskontynuacji leczenia wystąpiły u 10,3% pacjentów badania JUPITER-02, 8,6% pacjentów badania JUPITER-06 i 5,5% pacjentów z monoterapią. Warto nadmienić, iż w grupie leczonych toripalimabem z chemioterapią 6,0% pacjentów trwale zaprzestało leczenia i 4,7% przerwało dawkowanie leku z powodu irAE.

W zbiorczej analizie dotyczącej terapii toripalimabu z chemioterapią najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedoczynność tarczycy (17,1%), reakcje skórne o podłożu immunologicznym (9,4%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (3,2%), a najczęstszymi zdarzeniami 3-4. stopnia były reakcje skórne (3%) i zapalenie wątroby (1,7%) oba o podłożu immunologicznym. W monoterapii toripalimabem irAE wystąpiły u 26,3% (≥ 3. Stopnia u 6,1% pacjentów). Najczęściej były to: niedoczynność tarczycy (13,9%), reakcje skórne o podłożu immunologicznym (3,9%), nadczynność tarczycy (6,3%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (3,2%). Najczęstsze irAE stopnia 3.-4. to: zapalenie wątroby (2,8%) i płuc (0,9%) – oba o podłożu immunologicznym.

1.6. Ocena ekonomiczna

Szacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 672 tys. PLN (koszt terapii do progresji choroby, przy oczekiwanym czasie wolnym od progresji równym 1,9 lat, wyniósł ok. 1,3 mln PLN). Zgodnie z założeniami kwota ta jest jednocześnie różnicą pomiędzy rocznymi kosztami leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii vs. komparatora (placebo + gemcytabina i cisplatyna).

Należy mieć na uwadze, że koszty te są zawyżone z uwagi na cenę leku Loqtorzi, która na dzień wyszukiwania pochodziła z rynku amerykańskiego i była ceną detaliczną. W wariancie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi wynosi ok. 538 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 806 tys. PLN.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnym wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **1,14** LYG;
- w wariancie oczekiwanym: **0,60** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **0,08** LYG.

Przyjęcie założeń, określonych w rozdziale 7.2.2 tego raportu, prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LYG).

W wariancie oczekiwanym szacowanego efektu zdrowotnego ICER wyniósł ok. 1,1 mln PLN/QALYG, czym przewyższa ponad 5-krotnie aktualny próg opłacalności. Należy mieć na uwadze, że przyjęte założenia mogą wpływać na przeszacowanie wyników.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Do momentu zakończenia prac nad raportem nie odnaleziono żadnych opublikowanych rekomendacji refundacyjnych – oceny w Wielkiej Brytanii i Holandii nadal trwają. W Holandii lek Loqtorzi w ocenianym wskazaniu został umieszczony na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków i oczekuje na ocenę.

W odnalezionych analizach farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania terapii skojarzonej toripalimabem oraz chemioterapią w porównaniu do chemioterapii oszacowano inkrementalne QALY równe 1,108 wg Zhu 2022 i 2,705 wg Lian 2024, oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 22 tys. USD (ok. 86 tys. PLN) i odpowiednio ok. 200 tys. USD (ok. 806 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 20 tys. USD/QALY (ok. 81 tys. PLN) i odpowiednio ok. 74 tys. USD/QALY (ok. 298 tys. PLN). Należy mieć na uwadze, że w Chinach produkt leczniczy Loqtorzi z uwagi na wcześniejszą dostępność oraz stabilizację rynku posiada inne ceny, co widoczne jest chociażby w porównaniu inkrementalnych kosztów, które są niemal 10-krotnie niższe (Zhu 2022) niż dla rynku amerykańskiego (Lian 2024). Zgodnie z obiema analizami oszacowany ICER nie przekracza ustalonego na poziomie 35 673 USD/QALY w Chinach i 150 000 USD/QALY w USA progu opłacalności.

Jak wynika z analiz MacDonald 2024 i Abraham 2024 wprowadzenie na amerykański rynek schematu leczenia w postaci toripalimabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (TGP) przynosiłoby oszczędności dla systemu.

Analiza MacDonald 2024 wskazuje, że terapia z zastosowaniem toripalimabu w skojarzeniu z CHT jest tańsza od terapii z pembrolizumabem w skojarzeniu z CHT. Należy mieć na uwadze, że analizy były oparte o liczne założenia dotyczące liczebności populacji, udziału w rynku, wielkości ASP, czy też braku danych o równoważności skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy terapiami TGP i PGP, dlatego należy traktować je z ostrożnością.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana ekspozycji na lek wynosiła 15,1 miesiąca, a maksymalny czas leczenia wynosił 2 lata) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) dla ocenianej interwencji.
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Brak zaraportowanych (badanych) 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.
- Mediana wieku populacji (45,5 dla grupy interwencji i 50,7 dla grupy komparatora) wydaje się niższa od wieku tzw. szczytu zachorowań w Polsce (na podstawie danych z KRN wnioskować można, że szczyt zachorowań występuje między 55 a 65 r.ż.).
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: AEs raportowano w okresie do 60 dni od otrzymania ostatecznej dawki leczenia; zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich, obejmowało jedynie populację chińską.
- 100% procent populacji stanowiła rasa azjatycka (należy mieć na uwadze różnice w genotypie, stylu życia i przyzwyczajeniach, jak również różnice w praktyce klinicznej).
- Odsetek zrekrutowanych kobiet (15,1%) i mężczyzn (84,9%) do badania był inny, niż w populacji polskiej (wg danych KRN z lat 2017-2022 średni odsetek zachorowań w Polsce wśród mężczyzn wyniósł 70% i 30% u kobiet).

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na ograniczenia wynikające z szacowania populacji podana liczba pacjentów (35) w skali roku może być przeszacowana.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- W wariantcie oczekiwanym szacowanego efektu zdrowotnego ICER wyniósł ok. 1, 1 mln PLN/QALYG, czym przewyższa ponad 5-krotnie próg opłacalności - przyjęte założenia mogą wpływać na przeszacowanie wyników.

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.

Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, co wpływa na wiarygodność wyników przeprowadzonego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Loqtorzi (toripalimab) 240 mg, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 fiolka 6 ml GTIN: brak
Substancja czynna	toripalimab
Oceniane wskazanie	Stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła. ICD-10: C.11 Nowotwory złośliwe nosogardzieli (<i>Malignant neoplasm of nasopharynx</i>) ICD-11: 2B6B Nowotwory złośliwe nosogardzieli (<i>Malignant neoplasms of nasopharynx</i>)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.
Dawkowanie	240 mg co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylniej trwającej 60 minut przy pierwszym podaniu. Jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpiły istotne reakcje związane z infuzją, kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez okres 24 miesięcy.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Toripalimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 wyzwalającymi hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1, w tym przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie ligandów PD-1, tj. PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T hamuje proliferację limfocytów T, wytwarzanie cytokin i aktywność cytotoksyczną.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01FF13
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Data dopuszczenia do obrotu	19.09.2024 r., EU/1/24/1853/001: 1 fiolka 240 mg/6 ml
Podmiot odpowiedzialny	TMC Pharma (EU) Ltd. G24 A Arclabs Research And Innovation Centre SETU West Campus Carriganore Waterford X91 P20H Irlandia

Źródło: ChPL Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.10.2024], EPAR Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 03.10.2024]

Toripalimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 wyzwalającymi hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1, w tym przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Jego mechanizm działania jest podobny do mechanizmów działania innych substancji czynnych zalecanych przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, ponieważ przeciwciałami monoklonalnymi IgG4 wiążącymi się z PD-1 są m.in. pembrolizumab, niwolumab, tislelizumab czy kamrelizumab, jednak w ocenianym wskazaniu żadna z wymienionych substancji nie jest zarejestrowana w Europie ani refundowana w Polsce.

2.2. Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny, mannitol, polisorbat 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, woda do wstrzykiwań.
- Toripalimabu nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.
- Jeżeli kobieta zdecyduje się na leczenie toripalimabem, należy jej zalecić, aby nie karmiła piersią w trakcie stosowania toripalimabu i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki toripalimabu.

UWAGI ANALITYKÓW:

- *W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.*
- *Leczenia toripalimabem należy całkowicie zaprzestać w razie wystąpienia nawrotu dowolnego immunologicznego działania niepożądanego stopnia 3. oraz dowolnej toksycznej reakcji immunologicznej stopnia 4., z wyjątkiem endokrynopatii wyrównanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.*
- *Leczenie toripalimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsnych. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia toripalimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.*
- *Należy zastosować ścisłą obserwację pacjenta pod kątem objawów wskazujących na powikłania związane z przeszczepem i bezzwłocznie wdrożyć postępowanie interwencyjne. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1/PD-L1 przed lub po allogenicznym HSCT.*
- *Ze względu na brak odpowiednich danych toripalimab należy stosować ostrożnie w określonych populacjach po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta; dotyczy to pacjentów z:*
 - *czynnymi zakażeniami (gruźlica, WSW typu B lub C, HIV),*
 - *obniżoną odpornością (przyjmujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawce odpowiadającej >10 mg prednizonu na dobę w ciągu 2 tygodni przed randomizacją),*
 - *czynnymi ogólnoustrojowymi chorobami autoimmunologicznymi (z wyjątkiem wyrównanej niedoczynności tarczycy lub cukrzycy),*
 - *czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN,*
 - *oceną stanu sprawności w skali ECOG ≥ 2 ,*
 - *śródmiażdżową chorobą płuc w wywiadzie,*
 - *ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.*
- *Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia toripalimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.*

2.2.2 Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

- Kliniczne parametry biochemiczne, w tym enzymy wątrobowe, stężenie kreatyniny i czynność tarczycy.

2.2.2.2 Monitorowanie

- Okresowo w trakcie trwania leczenia należy oceniać kliniczne parametry biochemiczne, w tym enzymy wątrobowe, stężenie kreatyniny i czynność tarczycy.
- Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów:
 - immunologicznych działań niepożądanych,

-
- zapalenia płuc (podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić w badaniach obrazowania radiologicznego i wykluczyć możliwe inne przyczyny),
 - niedoczynności kory nadnerczy,
 - zapalenia przysadki mózgowej,
 - zapalenia mięśnia sercowego,
 - zapalenia mięśni (jeśli podejrzewa się zapalenie mięśni, należy seryjnie oznaczać aktywność aldolazy i kinazy kreatynowej oraz rozważyć diagnostykę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi),
 - cukrzycy lub pod kątem hiperglikemii,
 - reakcji związanych z infuzją.
 - Należy monitorować pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek i w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń czynności nerek.
 - W zależności od wskazań klinicznych pacjentów należy monitorować pod kątem:
 - skórnych działań niepożądanych,
 - przedmiotowych i podmiotowych objawów immunologicznych działań niepożądanych,
 - przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita (w przypadkach zapalenia jelita grubego opornego na leczenie kortykosteroidami należy rozważyć powtórzenie diagnostyki pod kątem zakażeń w celu wykluczenia alternatywnych etiologii).
 - Na podstawie oceny klinicznej pacjentów należy okresowo i zgodnie ze wskazaniami monitorować pod kątem zmian w czynności wątroby.
 - Na podstawie oceny klinicznej pacjentów należy okresowo przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy.

2.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Loqtorzi, stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła. Posiada również drugie wskazanie do stosowania w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.

Oceniana technologia jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 wyzwalającymi hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1, w tym przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie ligandów PD-1, tj. PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T hamuje proliferację limfocytów T, wytwarzanie cytokin i aktywność cytotoksyczną. Jego mechanizm działania jest podobny do mechanizmów działania innych substancji czynnych zalecanych przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, ponieważ przeciwciałami monoklonalnymi IgG4 wiążącymi się z PD-1 są m.in. pembrolizumab, niwolumab, tislelizumab czy kamrelizumab, jednak w ocenianym wskazaniu żadna z wymienionych substancji nie jest zarejestrowana w Europie ani refundowana w Polsce.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt 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

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne¹

ICD-10: C.11 Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (*Malignant neoplasm of nasopharynx*)

ICD-11: 2B6B Nowotwory złośliwe nosogardzieli (*Malignant neoplasms of nasopharynx*)

Rak jamy nosowo-gardłowej (rak nosogardła, ang. *nasopharyngeal carcinoma*, NPC) jest poważną i zagrażającą życiu chorobą, która pod kątem etiologii, podejścia do leczenia i wyników różni się od innych nowotworów głowy i szyi. Istnieją 3 podtypy histopatologiczne raka nosogardła: rogowaciejący, nierogowaciejący (formy zróżnicowane i niezróżnicowane) i płaskonabłonkowy. Podtyp nierogowaciejący jest ściślej związany z zakażeniem EBV i charakteryzuje się lepszym przeżyciem całkowitym w porównaniu z podtypem rogowaciejącym. W rozwoju NPC kluczowe jest zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), czynniki środowiskowe takie jak tytoń czy alkohol, odgrywają mniejszą rolę w rozwoju choroby.

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

Trudno dostępna część nosowa gardła utrudnia wczesne rozpoznanie. Początkowo chorobę często traktuje się jako przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych. Pierwszym objawem raka nosogardła najczęściej jest powiększenie węzłów chłonnych (często obustronne), jak również niedrożność nosa, krwawienie z nosa (z jednego przewodu), mowa nosowa, zaburzenia słyszenia, szum w uszach, ból głowy. Późniejszy okres nacieku przestrzeni przygardłowej i mięśni skrzydłowych powoduje szczękocisk, a naciek w kierunku podstawy czaszki i do zatoki jamistej może spowodować uszkodzenie nerwów czaszkowych II-VI. Niecharakterystyczne objawy i rzadkie występowanie choroby powoduje, że rozpoznanie tej choroby następuje zazwyczaj w stadium zaawansowanym regionalnie².

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

Zgodnie z zapisami EPAR Loqtorzi wytyczne ESMO rekomendują pacjentom z nawrotowym lub przerzutowym NPC leczenie w pierwszej linii za pomocą cisplatyny i gemcytabiny – rekomendacja oparta na wynikach badania wyłącznie chińskiej populacji. W Europie nie ma leków dopuszczonych do leczenia NPC, jednak prowadzone są badania nad zastosowaniem przeciwciał blokujących PD-1 w leczeniu NPC, m.in. kamrelizumab, tislelizumab, toripalimab.

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/>) .

¹ Opracowano na podstawie EPAR Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 03.10.2024]

² Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.13.27.8.2.1>. [dostęp: 22.01.2025]

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.10.2024 r. i zaktualizowano 22.01.2025 r. W dniu 14.02.2025 przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie wolnotekstowe z użyciem słów „wytyczne” i rak nosogardła”. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Oceniana technologia (toripalimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o gemcyabinę i cisplatynę (CHT G/C) została wyszczególniona w 3 dokumentach: ESMO – siła rekomendacji A, jakoś dowodów II, ASCO – silne zalecenia z wysokiej jakości dowodami oraz NCCN – siła zaleceń: 1 (wysoka jakość dowodów). Terapią alternatywną wg ESMO jest kamrelizumab z CHT G/C (II, A), wg ASCO są to: kamrelizumab lub tislelizumab z CHT G/C (silne zalecenia z wysokiej jakości dowodami) albo pembrolizumab albo niwolumab z CHT G/C, jeśli nie są dostępne kamrelizumab/ tislelizumab/ toripalimab. Według wytycznych NCCN preferowane w pierwszej linii leczenia alternatywne schematy to m.in.: CHT G/C (kategoria 1), CHT G/C z tislelizumabem (2B), CHT G/C w skojarzeniu z innym inhibitorem PD-1 [np. pembrolizumab lub niwolumab (2A)], cisplatyna z 5-FU, cisplatyna albo karboplatyna z docetakselem albo paklitakselsem. Należy mieć na uwadze, że tylko wytyczne NCCN zostały opublikowane po rejestracji leku Loqtorzi.

Wytyczne polskie PTOK zostały opublikowane przed 10 latami i nie mają wyszczególnionych schematów leczenia pierwszego rzutu dla nawrotowego, niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowego raka nosogardła. W wytycznych dotyczących leczenia chorych z NPC z przerzutami do narządów odległych zalecane jest stosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę (schematy PF – cisplatyna, fluorouracyl, PF z docetakselem lub BEP – bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna). Wytyczne NCCN zaadaptowane do warunków polskich, opublikowane na stronie NCCN oraz Narodowego Instytutu Onkologii, zalecają w ocenianym wskazaniu w pierwszej linii leczenia schemat PG, czyli cisplatyna i gemcytabina (siła zaleceń 2A).

UWAGI ANALITYKÓW:

Analiza opcji terapeutycznych wskazanych w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, że żadne z przeciwciał blokujących receptor programowanej śmierci (PD-1), tj. pembrolizumab, niwolumab, tislelizumab i kamrelizumab nie jest zarejestrowane w Europie w ocenianym wskazaniu.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: nawrotowy, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowy rak nosogardła (ICD-10: C.11) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
niwolumab				
114/2018	ORP nr 181/2018 z dn. 16.07.2018	W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8).	Link	„Rada uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) (...) we wskazaniu rak płaskonabłonkowy nosogardła (ICD-10: C11.8).” „Głównym argumentem przemawiającym przeciwko zasadności finansowania niwolumabu w raku nosogardła jest brak dowodów naukowych. Zasadne jest finansowanie w pozostałych wskazaniach.”
	OP nr 26/2018 z dn. 18.07.2028	W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: rak nosogardła (ICD-10: C11.8).	Link	„AOTMiT opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (Niwolumab) (...) we wskazaniu: rak

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				nosogardła (ICD-10: C11.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej."
pembrolizumab				
62/2021	SRP nr 77/2021 z dn. 21.06.2021 r.	w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, m.in.: • w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. • w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.	Link	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) (...) w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.” „Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością refundacji pembrolizumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna oraz zapewnienie pacjentom dostępu do dodatkowej opcji terapeutycznej. Rada Przejrzystości uważa, że instrument dzielenia ryzyka powinien być pogłębiony w taki sposób, aby osiągnąć istotne obniżenie kosztów leczenia.”
	RP AOTMiT nr 77/2021 z dnia 21.06.2021 r.	w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, m.in.: • w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. • w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.	Link	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.” „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

Produkt leczniczy Loqtorzi i substancja czynna toripalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje: niwolumab - w 2018 r. poddany ocenie AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: m.in. rak płaskonabłonkowy nosogardła oraz pembrolizumab – oceniany w 2021 r. w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, m.in.: w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (z programu lekowego wyłączeni są pacjenci z rakiem nosogardzieli). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali wówczas za niezasadne finansowanie niwolumabu ze środków publicznych w tym wskazaniu w ramach RTDL z uwagi na brak dowodów naukowych potwierdzających jego korzystne działanie. Pembrolizumab został pozytywnie

oceniony zarówno przez Radę, jak i Prezesa – w uzasadnieniu zwracano uwagę przede wszystkim na jego skuteczność kliniczną oraz wytyczne kliniczne.

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:
 - cisplatyna z gemcytabiną;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - cisplatyna z gemcytabiną,
 - cisplatyna z gemcytabiną w skojarzeniu z toripalimabem,
 - cisplatyna z gemcytabiną w skojarzeniu z kamrelizumabem,
 - cisplatyna z gemcytabiną w skojarzeniu z tislelizumabem,
 - cisplatyna z gemcytabiną w skojarzeniu z pembrolizumabem
 - cisplatyna z gemcytabiną w skojarzeniu z niwolumabem;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - cisplatyna z gemcytabiną.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: rak nosogardła refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak,
- w ramach programu lekowego: brak,
- w ramach chemioterapii:
 - gemcytabina (załącznik C.28: dotyczy m.in. C.11 Nowotwór złośliwy części nosowej gardła),
 - cisplatyna (załącznik C.11: dotyczy m.in. C.11 Nowotwór złośliwy części nosowej gardła).

3.5. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od Fundacji EuropaColon Polska, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

W opinii przedstawicielki Fundacji początkowe objawy raka nosogardła wskazują już na zaawansowaną chorobę. Czułość onkologiczna w tym przypadku jest dość ograniczona ze względu na lokalizację choroby i mało specyficzne objawy początkowe (np. powiększone węzły chłonne, zatkany nos, bóle głowy, gorszy słuch). W momencie właściwej diagnozy, objawy są już na tyle obciążające, że utrudniają, a wręcz uniemożliwiają, pacjentom normalne funkcjonowanie. Organizacja ta również wskazuje na potrzebę wsparcia psychologicznego i żywieniowego pacjentów z NPC. Pośród wyzwań w zarządzaniu chorobą stowarzyszenie wskazuje na konieczność organizacji opieki nad pacjentem i pomoc w codziennym funkcjonowaniu a także potrzebę „zaadresowania skutków pojawienia się przerzutów odległych do płuc, kości i wątroby”. Dużym problemem wg opinii stowarzyszenia jest w przypadku pacjentów z rakiem nosogardła m.in. gwałtowność rozwoju choroby, wymagająca diagnostyka, ograniczone możliwości leczenia (a także ich mała skuteczność oraz bardzo wysoka toksyczność).

W opinii stowarzyszenia oczekiwania związane z nowym lekiem to przede wszystkim wydłużenie czasu do progresji. Pacjenci mają pewne oczekiwania w stosunku do nowoczesnych technologii, takich jak np. Loqtorzi, m.in. większa skuteczność leczenia, poprawa jakości życia i zdrowia psychicznego oraz możliwość zarządzania ewentualnymi działaniami niepożądanymi.

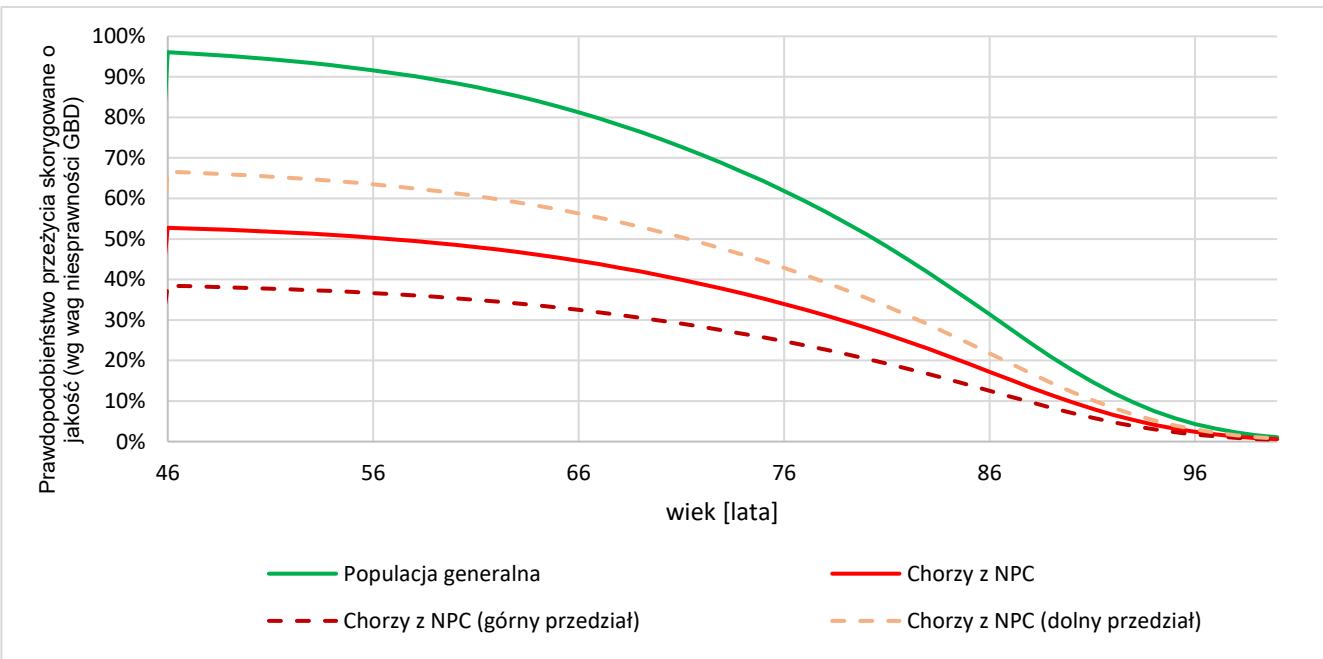
3.6. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Z uwagi na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu rejestracyjnym (nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ocenianą interwencją) do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). Na podstawie GBD dla fazy przerzutowej raka nosogardła równej 0,451 (0,307-0,6), która objawia się poważnym bólem, ekstremalnym zmęczeniem, utratą wagi i silnym odczuwaniem niepokoju przyjęto dolny i górny przedział wartości GBD do określenia przeżycia skorygowanego o jakość życia. Jako początek choroby przyjęto średni wiek pacjentów z badania rejestracyjnego (45 lat). Biorąc pod uwagę zidentyfikowane istotne ograniczenia, należy zachować dużą ostrożność w interpretacji przedstawionych danych.

Tabela 3. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Faza przerzutowa raka nosogardła	Rak, przerzutowy	0,451 (0,307 – 0,6)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 26.11.2024].



Wykres 1 Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość życia (wg wag niesprawności GBD).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.7. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak jamy nosowo-gardłowej (rak nosogardła, ang. *nasopharyngeal carcinoma*, NPC) jest poważną i zagrażającą życiu chorobą. W rozwoju NPC kluczowe jest zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), czynniki środowiskowe takie jak tytoń czy alkohol, odgrywają mniejszą rolę w rozwoju choroby. Rak nosogardła jest rzadko rozpowszechnioną chorobą w krajach zachodnich ze współczynnikiem standaryzowanym wiekiem ASR równym 0,44 w Europie. W Chinach NPC jest relatywnie powszechny z ASR równym 3,0, a w południowych Chinach nawet 9,69. Diagnoza stawiana jest zwykle na podstawie badań i biopsji z jednoczesnym obrazowaniem CT, MRI lub PET w celu oceny zakresu/stopnia zaawansowania choroby. Leczenie obejmuje radioterapię, chemioterapię i rzadziej chirurgię.

Odnalezione w ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych dokumenty jako opcje leczenia pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, lub przerzutowym NPC wskazują: kamrelizumab z CHT G/C (ESMO; II, A), kamrelizumab lub tislelizumab z CHT G/C (silne zalecenia z wysokiej jakości dowodami) albo pembrolizumab albo niwolumab z CHT G/C, jeśli nie są dostępne w/w (ASCO). Według wytycznych NCCN preferowane w pierwszej linii leczenia alternatywne schematy to: CHT G/C (kategoria 1), CHT G/C z tislelizumabem (2B), CHT G/C w skojarzeniu z innym inhibitorem PD-1 [np. pembrolizumab lub niwolumab (2A)], cisplatyna z 5-FU, cisplatyna albo karboplatyna z docetakselem albo paklitakselsem. W polskich wytycznych PTOK sprzed 10 lat w leczeniu chorych z przerzutami do narządów

odległych zalecane jest stosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę. Wytyczne NCCN zaadaptowane do warunków polskich w ocenianym wskazaniu w pierwszej linii leczenia zalecają schemat PG, czyli cisplatyna i gemcytabina (siła zaleceń: 2A). Spośród wymienionych w wytycznych inhibitorów PD-1 (tislelizumab, kamrelizumab, niwolumab, pembrolizumab) żaden nie jest zarejestrowany w Europie w ocenianym wskazaniu.

Przedmiotem oceny AOTMiT w 2018 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: m.in. rak płaskonabłonkowy nosogardła był niwolumab. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali wówczas za niezasadne finansowanie niwolumabu ze środków publicznych w tym wskazaniu w ramach RTDL z uwagi na brak dowodów naukowych potwierdzających jego korzystne działanie. W roku 2021 ocenie AOTMiT poddany był pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, m.in.: w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Został on pozytywnie oceniony zarówno przez Radę, jak i Prezesa – w uzasadnieniu zwracano uwagę przede wszystkim na jego skuteczność kliniczną oraz wytyczne kliniczne. Z zapisów programu lekowego wynika jednak, że wyłączeni są z niego pacjenci z rakiem nosogardła.

Produkt leczniczy Loqtorzi i substancja czynna toripalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

Chemioterapia w schemacie: cisplatyna i gemcytabina to aktualnie jedyna alternatywna dostępna i refundowana w Polsce terapia w ocenianym wskazaniu, wskazana również przez wytyczne NCCN (kategoria 1) jako preferowana w pierwszej linii leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór złośliwy nosogardła (ICD-10: C11) z 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025-2050 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2017-2027 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły osób dorosłych w wieku 20-85+ lat.

Dodatkowo przyjęto również, że odsetek pacjentów z rakiem nosogardła w stopniu zaawansowanym (III lub IV) wynosi 70%, a 25% pacjentów z zaawansowanym NPC doświadcza niepowodzenia terapii z powodu nawrotu lub przerzutu choroby³. Warto nadmienić, że mężczyźni znacznie częściej chorują na NPC niż kobiety – wg danych KRN z lat 2017-2022 średni odsetek zachorowań w Polsce wśród mężczyzn wyniósł 70% i odpowiednio 30% u kobiet.

Tabela 4. Zachorowania na nowotwór części nosowej gardła w latach 2017-2022

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	155	156	180	173	181	158

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 28.11.2024].

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na nowotwór nosogardła w latach: 2025, 2030, 2035, 2040, 2045, 2050

Rok	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Liczba chorych	219	222	225	226	227	225

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 25.10.2024].

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa 3-go stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R^2) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na nowotwór nosogardła, na lata 2025-2028 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na nowotwór nosogardła na podstawie danych z KRN i Globocan

Baza \ Rok	2025	2026	2027	2028
KRN	180	185	187	190
Globocan	217	218	220	221

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z informacją w ChPL leczenie należy kontynuować, dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby, niemożliwa do zaakceptowania toksyczność lub maksymalnie przez okres 24 miesięcy. W badaniu JUPITER-02 mediana PFS wynosiła 21,4 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 22,8 miesiąca) – należy spodziewać się więc kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Loqtorzi w kolejnych latach.

Tabela 7. Liczba pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym nowotworem nosogardła na podstawie danych z KRN, Globocan oraz danych literaturowych

Baza \ Rok	2025	2026	2027	2028
KRN	32	32	33	33

³ Huang 2023

Baza \ Rok	2025	2026	2027	2028
Globocan	38	38	38	39

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 35 (30–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 35 (30–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 20 (20-20; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 50 (50–50; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w trzecim roku: 70 (60–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków nawrotowego lub przerzutowego NPC oszacowana została na 35 (30-40) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna lub maksymalnie przez 24 miesiące. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 21,4 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: ok. 23 miesięcy). W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 20 osobo-lat, w drugim roku ok. 50 (50-50) osobo-lat. W trakcie trzeciego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 70 (60–80) osobo-lat.

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

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

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

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji toripalimab we wskazaniu: nawrotowy lub przerzutowy rak nosogardła przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.1.

Podsumowanie/wnioski:

Odnaleziono 25 badań klinicznych, w tym badanie rejestracyjne: NCT03581786 (JUPITER-02). Wszystkie badania przeprowadzone były w Chinach.

Toripalimab badany był w różnych konfiguracjach: w monoterapii (NCT04376866, NCT04992988, NCT03474640), w skojarzeniu z surufatynibem (HMPL-012; NCT04955886), gemcytabiną (NCT04405622), kapecytabiną (NCT05484375, NCT05869227), anlotynibem (NCT04996758), nimotuzumabem (NCT06509009), radioterapią (NCT03854838), cholorowodorkiem mitoksantronu w postaci liposomowej (NCT06472713) lub w skojarzeniu z kilkoma składowymi, takimi jak: aptynib i gemcytabina (NCT04073784), nimotuzumab i kapecytabina (NCT06259721), gemcytabina i cisplatyna (NCT03581786, NCT04453813), gemcytabina, cisplatyna z możliwością zmiany na karboplatinę (NCT06457503), gemcytabina, cisplatyna i radioterapia (NCT05340491, NCT04398056, NCT06323239, NCT03930498, NCT03907826), gemcytabina, cisplatyna, radioterapia i karboplatyna (NCT04517214). Odnaleziono również badania nawrotowego NPC kwalifikującego się do leczenia chirurgicznego (NCT06228079, NCT06235203, NCT04778956, NCT05877872).

5.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniu: nawrotowy, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowy rak nosogardła (NPC), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 28.10.2024 i zaktualizowana 03.02.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategie 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 ograniczano 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	Osoby dorosłe z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła (NPC)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Toripalimab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 publikację – dotyczyła ona badania rejestracyjnego. Ze względu na wspierający charakter badania POLARIS-02 nie uwzględniono go w tabeli poniżej, przedstawiono jedynie charakterystykę badania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Loqtorzi (toripalimab).

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
JUPITER-02 (NCT03581786) <i>Mai 2023</i> Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.	- Wieloośrodkowe - Dwuramienne - Randomizowane - Podwójnie zaślepione - Fazy III Hipoteza: <i>Superiority</i> Data rozpoczęcia badania: 18.10.2018 r. Data zakończenia badania: 08.05.2022 r. Mediana czasu trwania leczenia: Toripalimab +G/C CHT: 65,7 tygodni Placebo +G/C CHT: 37,3 tygodni Leczenie składało się z fazy indukcji i fazy podtrzymującej: - faza indukcji: pacjent otrzymywał toripalimab/ placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną – max. 6 trzytygodniowych cykli;	Osoby dorosłe z potwierdzonym biopsją nawrotowym lub przerzutowym rakiem nosogardła. Kohorta z toripalimabem + G/C CHT Mediana wieku pacjentów: 45,55 lat Płeć: kobiety 15,1%, mężczyźni 84,9% Rasa: azjatycka 100% Sprawność ECOG*: 0 (56,8%), 1 (43,2%) Liczba pacjentów: 146 Kohorta placebo + G/C CHT Mediana wieku pacjentów: 50,70 lat Płeć: kobiety 18,9%, mężczyźni 81,1% Rasa: azjatycka 100% Sprawność ECOG*: 0 (56,6%), 1 (43,4%) Liczba pacjentów: 143 *podana na podstawie karty obserwacji klinicznej	Interwencja: toripalimab + G/C CHT Toripalimab: 240 mg + 100 ml 0,9% NaCl podawany w postaci infuzji dożyłnej co 3 tygodnie przez ok. 60 minut (przez 2 pierwsze cykle leczenia; przy braku wystąpienia istotnych reakcji związanych z infuzją można potem skrócić ten czas do ok. 30 minut); podawany jako pierwszy każdego pierwszego dnia cyklu Gemcytabina: 1000 mg/m² podawana w postaci infuzji dożyłnej przez ok. 30 minut 1. i 8. Dnia 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli). Cisplatyna: 80 mg/m² podawana w postaci infuzji dożyłnej przez 4 godziny w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli). Komparator: placebo + G/C CHT Placebo: 240 mg + 100 ml 0,9% NaCl podawany w postaci infuzji dożyłnej, co 3 tygodnie; podawany jako pierwszy każdego pierwszego dnia cyklu. Gemcytabina: 1000 mg/m² podawana w postaci infuzji dożyłnej przez ok. 30 minut 1. i 8. Dnia 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli). Cisplatyna: 80 mg/m² podawana w postaci infuzji dożyłnej przez 4 godziny w 1. Dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli).	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) potwierdzone przez niezależną komisję (IRC) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS (ang. <i>overall survival</i>) – przeżycie całkowite - ORR (ang. <i>overall response rate</i>) – ogólny wskaźnik odpowiedzi, oceniony przez niezależną komisję i badacza - DoR (ang. <i>duration of response</i>) – czas trwania odpowiedzi, oceniony przez niezależną komisję i badacza - DCR (ang. <i>disease control rate</i>) – wskaźnik kontroli choroby, oceniony przez niezależną komisję i badacza - PFS (ang. <i>progression free survival</i>) – przeżycie wolne od progresji, potwierdzone przez badacza - HRQoL oraz ocena objawów związanych z chorobą za pomocą EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	- faza podtrzymująca: pacjent kontynuował leczenie tropalimabem lub placebo (co 3 tygodnie) w zależności od grupy, w której się znajdował – do momentu nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza lub max. 2 lata (łącznie faza indukcji i faza podtrzymująca)		Leczenie składało się z dwóch faz: indukcji i podtrzymania. Faza indukcji trwała do momentu wystąpienia progresji choroby, nadmiernej toksyczności, nieprzestrzegania zaleceń, wycofania zgody na udział w badaniu lub maksymalnie 6 cykli (18 tygodni) – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej w trakcie trwania fazy indukcji chemioterapii indukcyjnej. Faza podtrzymania składała się z monoterapii toripalimabem lub placebo raz na 3 tygodnie w zależności od ramienia badania i trwała do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby, wycofania zgody, oceny badacza lub maksymalnie 2 lata (włącznie z fazą indukcji).	- Ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane/ ciężkie zdarzenia niepożądane, laboratoryjne parametry bezpieczeństwa, parametry życiowe itp.) - Ocena immunogenności (częstość występowania przeciwciał przeciwciałowych (z ang. <i>anti-drug antibodies</i>, ADA))

G/C CHT– schemat chemioterapii: gemcytabina + cisplatyna;

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loqtorzi [dostęp: 15.10.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 15.10.2024] oraz protokołu badania: JUPITER-02 https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/86/NCT03581786/Prot_SAP_ICF_000.pdf [dostęp: 14.11.2024].

5.4. Kryteria populacji docelowej

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

Badanie rejestracyjne	ChPL
JUPITER-02	
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Histologicznie/ cytologicznie potwierdzony NPC.	4.1. Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Loqtorzi, (...) jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przewrotowym rakiem nosogardła.” Brak odniesienia do metodyki stosowanej przy potwierdzeniu diagnozy.
Wiek pacjenta: ≥ 18 lat i ≤ 75 lat.	4.1. Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Loqtorzi, (...) jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów (...)”
Rak nosogardła przerzutowy (stopień zaawansowania IVB) lub nawrotowy po leczeniu z intencją wyleczenia, który nie podlega leczeniu miejscowemu lub leczeniu z intencją wyleczenia. U pacjenta nie stosowano wcześniej chemioterapii systemowej w przypadku choroby nawrotowej lub przerzutowej.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Loqtorzi, (...) jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przewrotowym rakiem nosogardła.”

Badanie rejestracyjne	ChPL
U pacjentów z nawrotowym rakiem nosogardła po zastosowaniu leczenia z zamiarem wyleczenia (włączając radioterapię lub chemioterapię indukcyjną, jednoczasową, lub adjuwantową) odstęp pomiędzy ostatnią dawką radioterapii albo chemioterapii a nawrotem musi być dłuższy niż 6 miesięcy.	Brak odniesienia w ChPL.
Oczekiwana długość życia: minimum 3 miesiące.	Brak odniesienia w ChPL.
Status sprawności wg ECOG: 0-1	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci (...) z oceną stanu sprawności w skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG</i>) wynoszącą ≥ 2 .”
Co najmniej 1 mierzalna zmiana chorobowa wg kryteriów RECIST 1.1.	Brak odniesienia w ChPL.
Uzyskanie odpowiednich wartości parametrów: - leukocyty $\geq 4,0 \times 10^9/L$, bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 2,0 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 90 g/l i płytki krwi $\geq 100,0 \times 10^9/l$. - bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN (pacjenci z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $\leq 3 \times$ ULN), AspAT i AlAT $\leq 3 \times$ GGN (AapAT/ AlAT $\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby), ALP $\leq 3 \times$ ULN (ALP $\leq 5 \times$ ULN w przypadku przerzutów do wątroby lub kości); albumina ≥ 3 g/dl; - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy (PT) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) $\leq 1,5 \times$ GGN. - stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ GGN i klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta.	Brak odniesienia w ChPL.
Toksyczność jakiegokolwiek wcześniejszej terapii, zabiegu chirurgicznego lub radioterapii (z wyłączeniem łysienia dowolnego stopnia) musi ustąpić do stopnia 0 lub 1 zgodnie z National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE 5.0).	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Aktywne albo nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci z (...) czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (...). Ze względu na brak odpowiednich danych toripalimab należy stosować ostrożnie w tych populacjach po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.”
Pacjenci ze zmianami martwiczymi.	Brak odniesienia w ChPL.
Ucisk rdzenia kręgowego nieleczoney chirurgicznie lub za pomocą radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony - bez potwierdzenia, że choroba była stabilna 2 tygodnie przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność nowotworów złośliwych innych niż NPC w ciągu 5 lat przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Wcześniejsze terapie ukierunkowane na receptor PD-1 albo jego ligand PD-L1 albo receptor białka 4 związanego z cytotoksycznymi limfocytami (CTLA4).	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1. / ligandowi białka programowanej śmierci komórki typu 1. (PD-1/PD-L1), w tym toripalimabem, mogą wystąpić immunologiczne działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu.” „Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów immunologicznych działań niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego trwania należy oceniać kliniczne parametry biochemiczne, w tym enzymy wątrobowe, stężenie kreatyniny i czynność tarczycy.” Leczenia toripalimabem należy całkowicie zaprzestać w razie wystąpienia nawrotu dowolnego immunologicznego działania niepożądanego stopnia 3. oraz dowolnej toksycznej reakcji immunologicznej stopnia 4., z wyjątkiem endokrynopatii wyrównanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.”
Leczenie ogólnoustrojowe z zastosowaniem substancji immunostymulujących [w tym np. interferonami lub interleukinami-2 (IL-2) w ciągu 4 tygodni albo 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który jest krótszy, przed randomizacją]	Brak odniesienia w ChPL.
Leczenie ogólnoustrojowe z zastosowaniem kortykosteroidów (>10 mg prednizonu dziennie) albo substancji immunosupresyjnych (np. prednizon, dexametazon, cyklofosfamid,) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci z (...) obniżoną odpornością (przyjmujący ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawce odpowiadającej >10 mg prednizonu na dobę w ciągu 2 tygodni przed randomizacją) (...). Ze względu na brak odpowiednich danych toripalimab należy stosować ostrożnie w tych populacjach po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji „Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania toripalimabu ze względu na możliwość ich wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność toripalimabu.”
Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi innymi niż: stabilna niedoczynność tarczycy albo cukrzyca typu I.	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci z (...) czynnymi, ogólnoustrojowymi chorobami autoimmunologicznymi (z wyjątkiem wyrównanej niedoczynności tarczycy lub cukrzycy) (...). Ze względu na brak odpowiednich danych toripalimab należy stosować ostrożnie w tych populacjach po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.”
W wywiadzie ciężka reakcja nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne albo którykolwiek składnik leku Loqtorzi.	4.2 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą” wymienioną w punkcie 6.1.”
W wywiadzie nadwrażliwość na gemcytabinę lub cisplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Poważny zabieg chirurgiczny we wskazaniu innym niż NPC w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzających się procedur drenażu.	Brak odniesienia w ChPL.
Niekontrolowany ból związany z nowotworem. Pacjenci wymagający leków przeciwbólowych muszą stosować stabilny schemat leczenia w momencie rozpoczęcia badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia ($> 1,5$ mmol/l wapnia zjonizowanego albo $\text{Ca} > 12$ mg/dl albo skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> \text{GGN}$)	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie przeciwnowotworowych tradycyjnych leków ziołowych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z wcześniejszym allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego lub wcześniejszym przeszczepem narządów litych.	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Działania niepożądane dotyczące przeszczepów</u> „U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1, po wprowadzeniu tych leków do obrotu, zgłaszano odrzucanie przeszczepów narządów mięsaszowych. Leczenie toripalimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia toripalimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.”
Idiopatyczne zwłóknienie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc albo zapalenie płuc w przesiewowym badaniu RTG klatki piersiowej.	Ulotka dla pacjenta 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Loqtorzi „Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Loqtorzi należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują problemy z płucami lub oddychaniem (zapalenie płuc).”
Stosowanie jakichkolwiek żywych szczepionek (np. przeciwko grypie, ospie wietrznej np.) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Czynne zakażenie, w tym gruźlica, zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C lub ludzki wirus niedoboru odporności (dodatnie przeciwciała HIV).	4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> „Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci z czynnymi zakażeniami (czynna gruźlica, czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie HIV) (...).”
Podstawowe schorzenia o znaczeniu klinicznym (tj. duszność, zapalenie płuc, zapalenie trzustki, niekontrolowana cukrzyca, aktywna lub niekontrolowana infekcja, nadużywanie alkoholu lub narkotyków, stany psychiatryczne), które zdaniem badacza mogą wpłynąć na podawanie leków i zgodność z protokołem.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność istotnej choroby neurologicznej lub psychiatrycznej (w tym demencja i drgawki).	Brak odniesienia w ChPL.
Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 wg. NCI-CTCAE	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w okresie ciąży lub laktacji.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację „Toripalimabu nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.”

Badanie rejestracyjne	ChPL
	„Jeżeli kobieta zdecyduje się na leczenie toripalimabem, należy jej zalecić, aby nie karmiła piersią w trakcie stosowania toripalimabu i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki toripalimabu.”
Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, taka jak choroba serca wg New York Heart Association (≥ klasa II), zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa. Pacjenci ze stwierdzoną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% muszą stosować stabilny schemat leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loqtorzi [dostęp: 15.10.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 15.10.2024] i ChPL Loqtorzi, [dostęp: 15.10.2024], protokół badania JUPITER-02 https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/jama/939274/doi230118supp1_prod_1700158791.98364.pdf?Expires=1732200681&Signature=sN0kdfwZCkK7awutFYX9KSERv2P4eKLVllbFYWd3sUGcogtYjIC-tn4QummMu-EwZvSfamSHe4X5j4kab0qe0KC3-Ytsu8TguCX-DtkfQPSJ6Erbavblkvlfao0ffhvKCUMJ-J5Jp5cluM5haF-yb-IFl4ZhUYUgRrDmr1Onm1-WnqrOH8Njx9wt6r4TjnDTsBf61UaTYIQFMGI-7tg61QmU2eHaR39xTWvkpoaYSSWmqTK7h2YF9liS3ReaV1pgpH1KnvQjJy8Nkfl-LchXNOJRy0yalBDXD8ALTSMNMps-90SGNcFEY8H9bxRk6GKjVTBIRBWCXJcoX92OXXpeg_&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA [dostęp: 18.10.2024]

Podsumowanie/wnioski:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. W ChPL Loqtorzi z akresie kryteriów włączenia pacjenta do badania JUPITER-02 brak jest odniesienia do metody potwierdzenia NPC (stawienia diagnozy) oraz konieczności spełnienia deklarowanych w badaniu wartości parametrów laboratoryjnych. Spośród kryteriów wykluczenia nie uwzględnionych w ChPL można wymienić występowanie innych chorób, czy stosowanie żywych szczepionek przed przystąpieniem do leczenia produktem Loqtorzi.

5.5. Ocena jakości badań

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

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 JUPITER-02.

Tabela 11 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 dla badania JUPITER-02

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

WNIOSKI:

Ryzyko błędu systematycznego dla głównego badania rejestracyjnego JUPITER-02 oceniono jako niskie w każdej z domen.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym JUPITER-02 zastosowano komparator w postaci placebo w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie: cisplatyna i gemcytabina. Jest to aktualnie jedyna alternatywna refundowana w Polsce terapia w ocenianym wskazaniu, wymieniana również przez wytyczne NCCN (kategoria 1) jako preferowana w pierwszej linii leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła.

5.5.3 Opis punktów końcowych

Badanie JUPITER-02

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Czas wolny od progresji (PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji pacjenta do progresji potwierdzonej przez niezależną komisję (ang. independent review committee, IRC) wg kryteriów RECIST v1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności o tego, co nastąpi wcześniej – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Czas wolny od progresji (PFS) zdefiniowany jako czas od daty randomizacji pacjenta do progresji potwierdzonej przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1 – drugorzędowy punkt końcowy.
- Jakości życia: ocena objawów związanych z chorobą i jakości życia związanej ze zdrowiem za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-H&N35:
 - EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) – podstawowy kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów w szerokim spektrum chorób nowotworowych, do stosowania z wieloma modułami specyficznymi dla konkretnych jednostek chorobowych
 - EORTC QLQ-H&N35 (EORTC Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module) - kwestionariusz pozwalający ocenić jakość życia dorosłych pacjentów z rakiem głowy i szyi; powstał między 1992 a 1997 r. Składa się z 35 pytań z 4-stopniową skalą odpowiedzi. Zalecane jest stosowanie go wraz z kwestionariuszem podstawowym QLQ-C30 w celu oceny jakości życia u pacjentów z rakiem głowy i szyi.

- Wyleczenia: brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ORR).
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) potwierdzoną przez niezależną komisję (IRC) wg kryteriów RECIST v1.1 – drugorzędowy punkt końcowy.
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), tj. czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) w ocenie niezależnej komisji (IRC) wg kryteriów RECIST v1.1 do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy.
 - Wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby (SD) potwierdzony przez niezależną komisję (IRC) wg kryteriów RECIST v1.1– drugorzędowy punkt końcowy.
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR) potwierdzone przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1– drugorzędowe punkty końcowe.
- Bezpieczeństwa:
 - Ocena bezpieczeństwa (w tym zdarzeń niepożądanych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa, parametrów życiowych itp.).

5.5.4 Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Loqtorzi.

5.5.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

JUPITER-02

- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 66 tygodni dla interwencji i 38 tygodni dla komparatora);
- przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym;
- brak danych dotyczących jakości życia – pomimo zaplanowanych w protokole ocen jakości życia, nie opublikowano żadnych 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;
- badana populacja była w 100% rasy azjatyckiej;
- mediana wieku grupy interwencji i placebo różniła się między sobą o ok. 5 lat - w grupie placebo była wyższa;
- zdecydowaną większość badanych stanowili mężczyźni, co jest zgodne z trendem zachorowań wśród obu płci, jednak w Polsce proporcja zachorowań na NPC wg płci wynosi średnio 70% mężczyzn vs. 30% kobiet, a w badaniu w grupie interwencji wyniosła 85% vs. 15%, a w grupie placebo 81% vs. 19%;
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.

5.5.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Głównym ograniczeniem jest populacja obu badań, będącą w całości rasy azjatyckiej.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Loqtorzi (toripalimab) w pierwszym rzucie u pacjentów dorosłych z nawrotowym niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, bądź przerzutowego raka nosogardła oceniano w wielośrodkowym dwuramiennym badaniu randomizowanym III fazy

(JUPITER-02). Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki tego badania jest fakt, iż badana populacja była rasy azjatyckiej w 100%.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak zareportowanych danych dotyczących jakości życia. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność kliniczna Loqtorzi oceniana była w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu III fazy (JUPITER-02) oraz jednoramiennym, wieloośrodkowym, typu otwartej próby badaniu fazy I/IIb – POLARIS-02. Ze względu na wspierający charakter badania POLARIS-02, nie zaprezentowano jego wyników.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

JUPITER-02

Dla uproszczenia zapisów przyjęto, że 'grupa toripalimabu', oznacza ramię badawcze, w którym stosowano toripalimab z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, a 'grupa kontrolna' – ramię badawcze, w którym zastosowano placebo z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną.

Międzyokresową analizę skuteczności w zakresie PFS planowano przeprowadzić w momencie, kiedy zarejestrowanych będzie ok. 130 zdarzeń PFS (z populacji ITT – wszystkich zrandomizowanych pacjentów), tj. około 18 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta, a analizę końcową, kiedy zaobserwuje się ok 200 zdarzeń PFS, co przekładało się na ok. 25 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta. W tych samych punktach czasowych przeprowadzano analizę śródokresową w zakresie OS – analiza końcowa dla OS planowana była w momencie rejestracji 130 zgonów w całej zrandomizowanej populacji oraz gdy PFS i ORR osiągną istotność statystyczną.

Przeżycie całkowite (OS)

Kończącą analizę danych dotyczących przeżycia całkowitego przeprowadzono z odsetkiem dojrzałych danych równym 46%. Mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania w grupie toripalimabu (95%CI: 38,70; NE), a w grupie kontrolnej wyniosła 33,7 miesiąca (95% CI: 27,01; 44,19). Stratyfikowany wskaźnik HR dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,63 (95% CI: 0,446; 0,891).

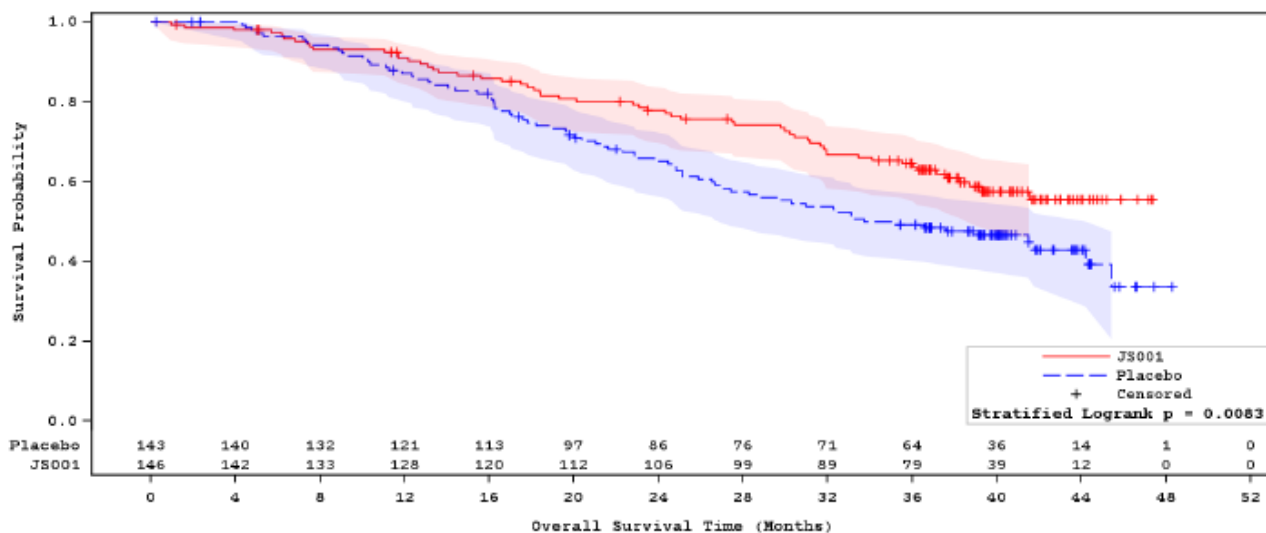
Odsetki przeżyć 1-, 2- i 3-letnich przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Odsetki przeżycia całkowitego (populacja ITT)

Wskaźnik	Toripalimab + G/C CHT (n=146); n (%)	Placebo + G/C CHT (n=143); n (%)
1-letni odsetek OS [%]	90,9	87,1
95% CI [%]	(84,87; 94,62)	(80,36; 91,69)
2-letni odsetek OS [%]	78,0	65,1
95% CI [%]	(70,18; 83,97)	(56,50; 72,44)
3-letni odsetek OS [%]	64,5	49,2
95% CI [%]	(55,86; 71,87)	(40,53; 57,32)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loqtorzi, s.134 [dostęp: 23.10.2024]

Wykres Kaplana-Meiera w końcowej analizie OS dla populacji ITT był spójny z analizami we wcześniejszych punktach odcięcia.

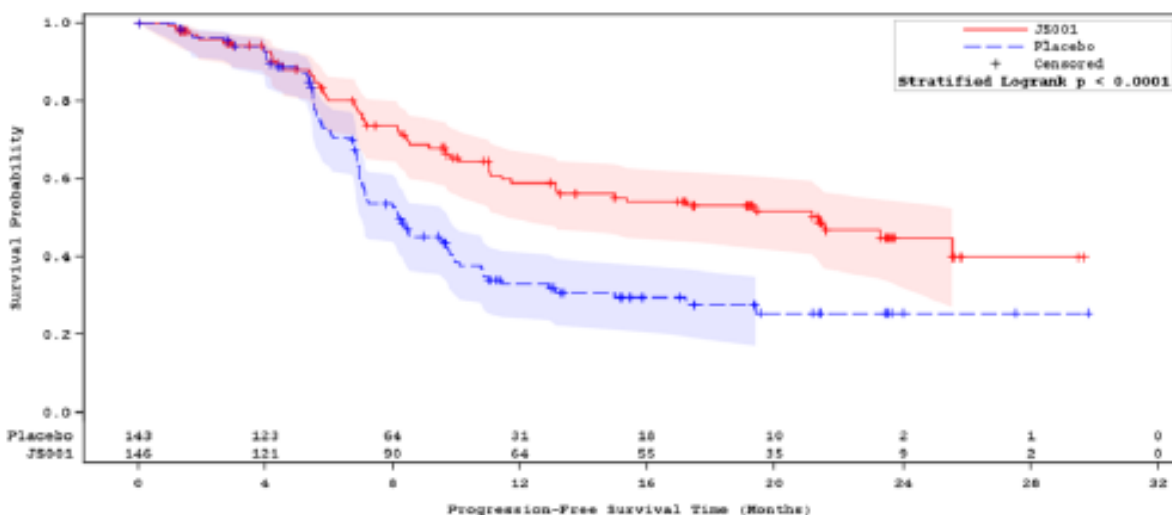


Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera OS, populacja ITT, data odcięcia danych: 10.03.2023.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji – pierwszorzędowy punkt końcowy

Mediana PFS w analizie końcowej wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 11,73; NE) w grupie toripalimabu i 8,2 miesiąca (95%CI: 7,03; 9,79) w grupie kontrolnej (stratyfikowany HR=0,52, 95%CI: 0,374; 0,726; $p < 0,0001$). Wyniki analizy niestratyfikowanej były spójne i wyniosły: HR=0,52 (95% CI: 0,377; 0,727). Do momentu analizy mediana czasu trwania leczenia w grupie toripalimabu wynosiła 65,7 tygodni, a w grupie kontrolnej 37,3 tygodni.

Odsetek 1-roczyń i 2-letnich PFS wyniósł odpowiednio 59,0% (95% CI: 49,72; 67,16) i 44,8% (95% CI: 34,39; 54,71) dla grupy toripalimabu oraz 32,9% (95% CI: 24,55; 41,53) i 25,4% (95% CI: 16,95; 34,81) dla grupy kontrolnej.



Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera PFS w ocenie niezależnej komisji IRC, populacja ITT, data odcięcia danych: 08.06.2021.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loqtorzi, s.132 [dostęp: 22.10.2024]

Odsetek cenzurowanych zdarzeń wyniósł 56,8% w grupie toripalimabu i 39,2% w grupie kontrolnej. Przyczyny cenzurowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przyczyny cenzurowania pacjentów w analizie PFS wg niezależnej oceny, dla daty odcięcia danych 08.06.2021 r.

	Toripalimab + G/C CHT (n=146); n (%)	Placebo + G/C CHT (n=143); n (%)
Liczba ocenzonego pacjentów:	83 (56,8)	56 (39,2)

	Toripalimab + G/C CHT (n=146); n (%)	Placebo + G/C CHT (n=143); n (%)
• Brak oceny guza poza oceną początkową,	2 (1,4)	5 (3,5)
• Brak progresji lub zgonu,	47 (32,1)	14 (9,8)
• Brak ≥ 2 , następujące po sobie, oceny guza,	14 (9,6)	7 (4,9)
• Rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej przed potwierdzeniem progresji wg niezależnej oceny;	20 (13,7)	30 (21,0)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loqtorzi, s.132 [dostęp: 22.10.2024]

Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)

ORR (data odcięcia: 08.06.2021) wynosił 78,8% (95% CI: 71,24; 85,09) w grupie toripalimabu i 67,1% (95% CI: 58,79; 74,75) w grupie kontrolnej. Różnica ORR wyniosła 11,4% (95% CI: 1,65; 21,23), $p=0,0221$.

Poszczególne składowe ORR w ocenie niezależnej komisji przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14, Odpowiedź na leczenie, będąca najlepszą odpowiedzią ogółem (BOR) w ocenie niezależnej komisji, data odcięcia danych: 08.06.2021 r.

Odpowiedź na leczenie	Toripalimab + G/C CHT (n=146); n (%)	Placebo + G/C CHT (n=143); n (%)
CR	39 (26,7)	19 (13,3)
PR	76 (52,1)	77 (53,8)
SD	14 (9,6)	19 (13,3)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loqtorzi, s.136 [dostęp: 23.10.2024]

W EPAR Loqtorzi nie podano wyników dotyczących wskaźnika kontroli choroby (DCR).

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Dla daty odcięcia danych: 02.11.2020 r. mediana DOR wyniosła 10,0 miesięcy (95% CI: 8,8; NE) w grupie toripalimabu i 5,7 miesięcy (95% CI: 5,4; 6,8) w grupie kontrolnej.

Wykonano dodatkowe analizy pomocnicze w podgrupach, jednak nie wykazały one dużych różnic pomiędzy grupami. Testowano PFS w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, stanu zaawansowania choroby, liczby kopii genomu wirusa EBV, czy ekspresji PD-L1.

PODSUMOWANIE:

Brak jest zaraportowanych danych dotyczących wyników kwestionariuszy oceniających jakość życia leczonych pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie toripalimabu (95%CI: 38,70; NE), a w grupie kontrolnej wyniosła 33,7 miesiąca (95% CI: 27,01; 44,19). Stratyfikowany wskaźnik HR dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,63 (95% CI: 0,446; 0,891). Mediana PFS w analizie końcowej wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 11,73; NE) w grupie toripalimabu i 8,2 miesiąca (95%CI: 7,03; 9,79) w grupie kontrolnej [HR=0,52 (95%CI: 0,374; 0,726); $p<0,0001$].

ORR (data odcięcia: 08.06.2021) wynosił 78,8% (95% CI: 71,24; 85,09) w grupie toripalimabu i 67,1% (95% CI: 58,79; 74,75) w grupie kontrolnej. Różnica ORR wyniosła 11,4% (95% CI: 1,65; 21,23), $p=0,0221$. Dla daty odcięcia danych: 02.11.2020 r. mediana DOR wyniosła 10,0 miesięcy (95% CI: 8,8; NE) w grupie toripalimabu i 5,7 miesięcy (95% CI: 5,4; 6,8) w grupie kontrolnej.

Wykonano dodatkowe analizy pomocnicze w podgrupach, jednak nie wykazały one dużych różnic pomiędzy grupami. Testowano PFS w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, stanu zaawansowania choroby, liczby kopii genomu wirusa EBV, czy ekspresji PD-L1.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Analizy bezpieczeństwa oparte były o dane pochodzące z różnych badań, w zależności od grupy, w jakiej je analizowano, tj.

- Terapia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią we wskazaniu: rak nosogardła (JUPITER-02),

- Terapia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy przełyku (JUPITER-06).
- Monoterapia toripalimabem (13 różnych badań klinicznych, w tym kohortę 3 badania POLARIS-02),
- Terapia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią (JUPITER-02 i -06),

Dodatkowe informacje wspierające dotyczą danych po wprowadzeniu do obrotu toripalimabu na rynku chińskim (grudzień 2018).

Ekspozycja na toripalimab

Mediana czasu trwania ekspozycji na toripalimab w badaniu JUPITER-02 była znacząco dłuższa niż na placebo, to jest 15,1 miesiący dla ramienia toripalimabu i 8,6 miesiący dla ramienia placebo. Spowodowane było to odświeżeniem badania po śródkresowej analizie danych PFS i kontynuowaniu leczenia jedynie u pacjentów z grupy toripalimabu.

W badaniu POLARIS-02 mediana czasu trwania ekspozycji na toripalimab u 12 osób z kohorty 7 wyniosła 8,6 miesiący (zakres: 4,7-14,1).

Mediana czasu trwania ekspozycji na toripalimab w badaniu JUPITER-06 wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 0,03 - 25,3). Pacjenci poddani byli leczeniu toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel i cisplatynę.

Do oceny bezpieczeństwa w monoterapii toripalimabem wzięto pod uwagę dane pochodzące od 1111 pacjentów z medianą ekspozycji na toripalimab równą 3,3 miesiące (zakres: 0,03-35,9). 184 pacjentów leczonych było w USA, a pozostali (927 osób) w Chinach. Pacjenci w obu tych grupach mieli różnego rodzaju nowotwory i przyjmowali różne dawki toripalimabu.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych – AE, TRAE, SAE

W większości badań AE raportowano w czasie pomiędzy pierwszą dawką leku a okresem 60 dni po otrzymaniu ostatniej dawki.

W badaniach dotyczących zastosowania toripalimabu z chemioterapią, czyli JUPITER-02 i -06, prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, TEAE, (99,5%), a 83,1% doświadczyło AE związanych z leczeniem (TRAE). W monoterapii toripalimabem TEAE dotyczyło 97,5% pacjentów, a TRAE 77,9% pacjentów.

JUPITER-02

Niedoczynność tarczycy, gorączka, biegunka, wysypka i świąd występowały częściej u pacjentów otrzymujących toripalimab niż placebo z chemioterapią.

Częstość występowania niedoczynności tarczycy obserwowana w ramieniu toripalimabu w badaniu JUPITER-02 jest większa niż w ramieniu toripalimabu w badaniu JUPITER-06 lub w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa monoterapii toripalimabem. TEAE wystąpiły u wszystkich pacjentów, a te powyżej 3. stopnia zdarzały się nieco częściej pacjentom z grupy placebo (90,2%) niż toripalimabu (89,7%).

W kohorcie 7 badania POLARIS-02 TREAE wystąpiło u 91,7% pacjentów, a te powyżej 3. stopnia u 58,3% pacjentów. Wśród AE związanych z leczeniem (TRAE), które wystąpiły u więcej niż 2 pacjentów są: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, anemia, niedoczynność tarczycy, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, wymioty, osłabienie, dreszcze, zawroty głowy, czkawka i świąd.

JUPITER-06

W ramieniu toripalimabu wśród TRAE częściej niż w ramieniu placebo występowały: cytopenie, zmęczenie, wysypka, zmniejszony apetyt, niedoczynność tarczycy oraz nudności, a także zwiększone stężenie AspAT. Częstość występowania TRAE powyżej 3. stopnia jest jednak podobna w obu ramionach badaniach.

W Tabeli 15. Zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania toripalimabu dla poszczególnych badań klinicznych lub ich zestawień.

Tabela 15. Zestawienie działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), związanych z leczeniem (TRAЕ), o podłożu immunologicznym (irAE), SAE oraz zgonów

	JUPITER-02		JUPITER-06		Razem JUPITER toripalimab + CHT	Monoterapia toripalimabem
	Toripalimab n=146	Placebo n=143	Toripalimab n=257	Placebo n=257	Toripalimab n=403	Toripalimab n=1111
TEAE ogółem n (%)	146 (100)	143 (100)			401 (99,50)	1083 (97,5)
TEAE ≥ 3.stopnia	89,7%	90,2%	-	-	-	-
TRAЕ ogółem	141 (96,6)	139 (97,2)	194 (75,5)	163 (63,4)	335 (83,1)	865 (77,9)
TRAЕ ≥ 3.stopnia	119 (81,5)	120 (83,9)	64 (24,9)	35 (13,6)	183 (45,4)	162 (14,6)
irAE*	60 (41,1)		75 (29,2)		135 (33,5)	292 (26,3)
SAE zaistniałe w trakcie leczenia	43,8%	43,4%				
SAE związane z leczeniem	56 (38,4)	52 (36,4)	40 (15,6)	15 (5,8)	-	bd
Zgon	5 (3,4)	3 (2,1)	22 (8,6)	21 (8,2)	27 (6,7)	69 (6,2)

*irAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; najistotniejsze klinicznie u pacjentów leczonych przeciwciałami blokującymi PD-1; w celu sprawdzenia irAE dwóch lekarzy zatrudnionych przez sponsora badania dokonało przeglądu wszystkich AE (stopnia 1-2 leczonych kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, wszystkich AE ≥ 3. stopnia), SAE, zdarzeń określonych przez badacza jako irAE, zdarzeń endokrynologicznych stopnia 1-2 oraz zgłoszeń śródmiąższowej choroby płuc stopnia 1-2.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loqtorzi s. 189-197, 200-203, 205-206 [dostęp: 24.10.2024]

Najczęstsze TRAЕ występujące podczas leczenia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią to cytopenie, nudności, wymioty, zmęczenie, zmniejszony apetyt, wysypka i nieprawidłowości w testach czynności wątroby. Podczas monoterapii toripalimabem najczęściej rejestrowane TRAЕ to: niedoczynność tarczycy, zmęczenie, nieprawidłowości w testach czynności wątroby.

W analizie częstości występowania TRAЕ w populacji z USA i z Chin, okazało się, że TRAЕ częściej występują w populacji chińskiej (81,4% vs 59,8%).

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 4% pacjentów w grupie toripalimabu i 3,8% w grupie placebo. Większość z nich była stopnia 1.-2. U dwóch pacjentów były to zdarzenia stopnia 3. i 4., które ostatecznie doprowadziły do dyskontynuacji leczenia tych pacjentów.

Najczęstsze SAE

Najczęściej występujące SAE zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem w badaniu JUPITER-02 to: trombocytopenia, neutropenia, zapalenie płuc, anemia, leukopenia, krwawienie z nosa, nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, wysypka, zakażenie górnych dróg oddechowych.

W badaniu JUPITER-06 wśród najczęstszych SAE zaistniałych w trakcie leczenia wymienić można: progresję choroby, neutropenię, leukopenię i wymioty, wśród SAE związanych z leczeniem: choroby płuc o podłożu immunologicznym i nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby oraz zapalenie płuc, jako najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z leczeniem. Warto nadmienić, iż każde z tych zdarzeń może być związane z podstawową chorobą pacjenta lub stosowaną chemioterapią.

Najczęstsze irAE

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE), jako te najbardziej znaczące klinicznie w leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi, w badaniu JUPITER-02 wystąpiły u 41,1% pacjentów (≥ 3. stopnia u 6,8% pacjentów). W badaniu JUPITER-06 wystąpiły u 29,2% pacjentów (≥ 3. stopnia u 8,2% pacjentów).

W badaniach dotyczących zastosowania toripalimabu z chemioterapią najczęściej występowały: niedoczynność tarczycy (17,1%), reakcje skórne związane z układem odpornościowym (9,4%), zapalenie płuc związane z układem odpornościowym (3,2%). Najczęstszymi zdarzeniami 3.-4. stopnia były: reakcje skórne związane z układem odpornościowym (3%), zapalenie wątroby związane z układem odpornościowym (1,7%). W badaniach dotyczących monoterapii toripalimabem irAE wystąpiły u 26,3% pacjentów (≥ 3. stopnia 6,1% pacjentów). Najczęściej były to: niedoczynność tarczycy (13,9%), reakcje skórne związane z układem odpornościowym (3,9%), nadczynność tarczycy (6,3%), zapalenie wątroby związane z układem odpornościowym (3,2%). Najczęstsze irAE stopnia 3.-4. to: zapalenie wątroby związane z układem odpornościowym (2,8%), zapalenie płuc związane z układem odpornościowym (0,9%).

W przypadku toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano większą częstość występowania irAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia lub przerwania podawania dawki w porównaniu z monoterapią toripalimabem. Z powodu irAE w populacji leczonej toripalimabem z chemioterapią 6% pacjentów dyskontynuowało leczenie, a 4,7% przerwało dawkowanie. W grupie monoterapii toripalimabem 3,4% pacjentów dyskontynuowało leczenie, a 3,2% przerwało dawkowanie.

U pacjentów otrzymujących toripalimab w skojarzeniu z chemioterapią, 24 (6,0%) pacjentów trwale przerwało leczenie z powodu irAE, podczas gdy 19 (4,7%) przerwało dawkowanie. Zdarzenia irAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia wystąpiły u 38 (3,4%) pacjentów, a przerwanie leczenia u 36 (3,2%) pacjentów w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania toripalimabu w monoterapii.

Dyskontynuacja leczenia

W badaniu JUPITER-02, TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia wystąpiły częściej w grupie toripalimabu niż placebo (u 11,6% vs. 4,9%). Zapalenie płuc było powodem zaprzestania leczenia u ponad 2% pacjentów w grupie toripalimabu. U więcej niż 1 % pacjentów były to: zaburzenia równowagi elektrolitowej, gruźlica płuc, małopłytkowość, wysypka i wymioty. TRAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia wystąpiły u 10,3% pacjentów z ramienia toripalimabu i 4,9% z ramienia placebo – najczęstsze z nich w grupie toripalimabu (u $\geq 1\%$ pacjentów) to zaburzenia równowagi elektrolitowej, zapalenie płuc, gruźlica płuc, wysypka i trombocytopenia.

W badaniu POLARIS-02 kohorcie 6. nie zarejestrowano dyskontynuacji z powodu TRAE.

W badaniu JUPITER-06 TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia wystąpiły również częściej w grupie toripalimabu niż placebo (14,0% vs. 8,2%) i jedynie zapalenie płuc było przyczyną dyskontynuacji wśród $\geq 1\%$ pacjentów. TRAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u odpowiednio 8,6% w grupie toripalimabu i u 1,2% w grupie placebo. W ramieniu toripalimabu jedynie zapalenie płuc było TRAE, które doprowadziło do trwałego przerwania leczenia u $\geq 1\%$ pacjentów.

Reakcje związane z infuzją (ang. *infusion-related reactions*, IRRs)

IRRs pojawiły się u 4% pacjentów z grupy toripalimabu z CHT i 3,8% pacjentów z grupy placebo z CHT. Większość zdarzeń była stopnia 1.-2. Zdarzenia stopnia 3 i 4 pojawiły się w sumie u 2 pacjentów podczas podania drugiej dawki toripalimabu i zostały wyleczone. Obaj pacjenci dyskontynuowali terapię toripalimabem.

Długotrwała ekspozycja

Prawdopodobieństwo wystąpienia TRAE u pacjentów przyjmujących toripalimab przez dłuższy czas jest nieco mniejsze niż w ogólnej populacji badanej – TRAE ogółem 76,8%, TRAE powyżej 3. stopnia 9,2%. Najczęściej występujące TRAE ($\geq 10\%$) w populacji leczonej toripalimabem w monoterapii przez okres dłuższy niż rok to: nieprawidłowe wyniki testów czynności tarczycy, nieprawidłowe poziomy lipidów i leukopenia.

Zgony

W badaniu JUPITER-02 zarejestrowano 5 (3,4%) zgonów w grupie toripalimabu i 3 (2,1%) w grupie placebo w okresie od początku leczenia do 60 dni od podania ostatniej dawki badanego leku. Według badacza 4 z 5 zgonów związane były z toripalimabem, według sponsora tylko 1. Śmierć w grupie toripalimabu nastąpiła na skutek progresji choroby (2 przypadki), krwotoku wewnątrzczaszkowego, krwotoku z nosa i 1 przypadek bliżej nieokreślony – prawdopodobnie progresja choroby.

W badaniu POLARIS-02, w kohorcie 7 nie odnotowano żadnych zgonów do czasu 60 dni od podania ostatniej dawki badanego leku.

W badaniu JUPITER-06 zarejestrowano 22 (8,6%) zgony w grupie toripalimabu i 21 (8,2%) w grupie placebo, większość z powodu progresji choroby. Żaden zgon nie był związany z toripalimabem w ocenie badacza.

W kohorcie 7 badania POLARIS-02 nie odnotowano żadnych zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi.

W badaniach dotyczących monoterapii toripalimabem odnotowano 69 zgonów (6,2%), z czego m.in. 13 dotyczyło progresji choroby, 12 – nie określono, po 8 – dotyczyło zapalenia płuc i niewydolności oddechowej. Badacz określił 4 przypadki jako możliwie związane z toripalimabem.

Dane po wprowadzeniu do obrotu toripalimabu na rynku chińskim

Dostępne są 4 raporty DSUR z okresu grudzień 2017 – grudzień 2021. W ostatnim raporcie nie zidentyfikowano żadnych wyjątkowych zdarzeń, które nie zostały zgłoszone w przypadku innych przeciwciał blokujących PD-1. Zgłoszenia obejmowały odrzucenie przeszczepu narządów litych i toksyczną nekrolizę naskórka. Nie oczekuje się zespołu uwalniania cytokin podczas terapii toripalimabem (na podstawie badań in vitro). Zarejestrowano 4 zgłoszenia takiego zespołu – trzy z nich wystąpiły przy stosowaniu toripalimabu w skojarzeniu z badanym lekiem

RMX1002, dla którego zespół uwalniania cytokin jest oczekiwany. Pacjenci zareagowali na tocilizumab i kortykosteroidy, jeden dopiero po odstawieniu RMX1002. Czwarty pacjent po podaniu toripalimabu, karboplatyny i paklitakselu miał m.in. zwiększone stężenie cytokin, zareagował na kortykosteroidy.

NPC

Wszyscy pacjenci zakończyli chemioterapię, zanim zostali odślepiani i leczeni wyłącznie toripalimabem. Długość trwania leczenia była większa w grupie toripalimabu. Zauważono różnice w hematotoksyczności pomiędzy ramionami badania JUPITER-02 (zdarzenia 3-4. stopnia z wyższą częstością występowania w grupie interwencji to: niedokrwistość, limfopenia, trombocytopenia), jednak tłumaczono je dłuższym okresem leczenia i fakt, że w przypadku innych przeciwciał blokujących PD-1 w połączeniu z CHT odnotowywano również niewielkie różnice w toksyczności. Wśród zdarzeń 3-4. stopnia hiperkalcemia, wzrost ALAT i hipokalcemia, występowały częściej w ramieniu toripalimabu - wzrost tych zdarzeń wyniósł do 3,5%.

OSCC

Toksyczność hematologiczna występowała częściej w ramieniu toripalimabu w badaniu JUPITER-06 i różnica pomiędzy ramionami badania była większa niż w badaniu raka nosogardła JUPITER-02. Wzrost AspAT/ ALAT/ fosfokinazy kreatynowej i hiperglikemia występowały częściej w ramieniu toripalimabu, jednak liczba zdarzeń 3-4. stopnia była stosunkowo niewielka (wzrost ALAT o 4% w grupie toripalimabu).

Monoterapia toripalimabem vs toripalimab + CHT

Wzrost zdarzeń 3-4. stopnia u pacjentów leczonych CHT z toripalimabem wynosił mniej niż 10% - najwyższą częstością występowania charakteryzowała się hiponatremia (9,8% CHT + toripalimab vs. 9,2% w monoterapii), która w badaniu JUPITER-06 nie była zwiększona, a w badaniu JUPITER-06 nieznacznie o 3,4% więcej niż w grupie CHT.

ADA – przeciwciała przeciwlukowe

W badaniach toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią 39/402 pacjentów (9,7%) było ADA-pozytywnych w każdym czasie, a 27/390 (6,9%) było ADA+ po zainicjowaniu leczenia (np. ADA zaistniałe w trakcie leczenia). W monoterapii toripalimabem 121/1109 (10,9%) pacjentów było ADA+ (włącznie z pacjentami ADA+ w punkcie wyjściowym). Częstość ADA zaistniałych w trakcie leczenia wynosiła 9,3% (101/1089). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była wyższa wśród pacjentów ADA+ niż ADA- u pacjentów leczonych toripalimabem w skojarzeniu z CHT czy w monoterapii, odpowiednio 89,7% vs. 82,6% oraz 81,0% vs. 77,6%, jednak jest to zbyt mała liczba pacjentów, by wyciągać daleko idące wnioski.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny oceniano w badaniach JUPITER-02 i JUPITER-06 z udziałem 403 pacjentów z rakiem nosogardła (ang. *nasopharyngeal carcinoma*, NPC) lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC) przyjmujących 240 mg toripalimabu co 3 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia u tych pacjentów wynosiła 6,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 2,1 roku). Częstości wymienione poniżej i w tabeli 2. są podane w oparciu o wszystkie zgłoszone działania niepożądane leku niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza. W tej populacji pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (44,9%), leukopenia (41,7%), neutropenia (39,0%), małopłytkowość (30,3%), nudności (29,8%), wymioty (27,3%), zmniejszony apetyt (23,8%), wysypka (23,8%), zmęczenie (23,6%), nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (22,3%), niedoczynność tarczycy (18,4%), zaparcia (16,6%), neuropatia (15,1%), zapalenie jelita grubego (14,1%), gorączka (13,6%), kaszel (11,4%), świąd (11,4%), zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny (11,2%) i hiponatremia (10,2%). U pacjentów z NPC częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 81,5% w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem toripalimabu i 83,9% w przypadku otrzymywania samej chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania toripalimabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymieniono w tabeli poniżej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 16 uwzględnia wyłącznie działania niepożądane związane z leczeniem farmakologicznym. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oparto na częstości ich występowania z dowolnej przyczyny, przy czym część działań niepożądanych mogła być spowodowana innymi przyczynami niż produkt leczniczy, takimi jak choroba, inne leki lub przyczyny niepowiązane. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą od 1514 pacjentów narażonych na działanie toripalimabu (w monoterapii: 1100 pacjentów; w skojarzeniu z chemioterapią: 514 pacjentów), przy średnim (zakres: od 0,03 do 35,9 miesiąca) czasie trwania ekspozycji na toripalimab wynoszącym 7,0 miesięcy i medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 3,7 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 8,7 miesiąca) w 15 badaniach klinicznych fazy I, II lub III.

Przed rozpoczęciem leczenia toripalimabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią należy zapoznać się z ChPL odpowiednich składników terapii skojarzonej.

Tabela 16. Działania niepożądane u pacjentów leczonych toripalimabem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie (nieokreślone co do miejsca zakażenia czy patogenu), zakażenia ucha ¹ , zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej ² , zakażenie wirusem opryszczki zwykłej/półpaśca
Niezbyt często	zapalenie spojówek, zapalenie dziąseł, zakażenia skóry i tkanki podskórnej ³ , zakażenia skóry, bakteremia, zakażenie palców stóp, zanokcica / dermatofitoza paznokci, zapalenie szpiku i kości, gruźlica płuc
Rzadko	zapalenie uchyłków, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, ropień mięśni, urosepsa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	krwotok z guza, pęknięcie guza
Rzadko	zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Często	leukocytoza, neutrofilia, limfopenia
Niezbyt często	koagulopatia, niewydolność szpiku kostnego, mielosupresja
Rzadko	eozynopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość, choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy
Niezbyt często	zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy / zmniejszone stężenie kortyzolu, zaburzenia tarczycy (z wyłączeniem niedoczynności i nadczynności tarczycy), zapalenie przysadki mózgowej / zespół pustego siodła
Rzadko	nadczynność przytarczyc, niedoczynność przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszony apetyt, hiponatremia, zmniejszenie masy ciała, hipoproteinemia, hiperglikemia, hipokaliemia, hiperurykemia / dna moczanowa
Często	hipochloremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, hipoglikemia, odwodnienie
Niezbyt często	zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperfosfatemia, hipernatremia, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej ⁴ , cukrzyca, niedożywienie, hipowolemia
Rzadko	hipolipidemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	hipersomnia/ bezsenność
Niezbyt często	depresja/ dysforia, niepokój
Rzadko	Zaburzenia psychiczne, tiki
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	neuropatia ⁵
Często	nieukładowe zawroty głowy, ból głowy, neurotoksyczność, dysgeuzja

Niezbyt często	senność, omdlenie, encefalopatia, padaczka, drżenie, zaburzenia pamięci, dyzartria, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia mowy
Rzadko	zaburzenia uwagi, krwotok śródczaszkowy, paraplegia
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie oka ⁶ , zaburzenia ruchu gałek ocznych, tarcza zastoinowa
Rzadko	zwiotczenie skóry powiek, przełom jaskrowo-rzęskowy, nadwzroczność, krwotok siatkówkowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zaburzenia ucha ⁷
Niezbyt często	układowe zawroty głowy, głuchota
Zaburzenia serca	
Bardzo często	arytmia ⁸
Niezbyt często	wysięk osierdziowy, niewydolność serca / zaburzenia czynności serca, zapalenie mięśnia sercowego / immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, uszkodzenie mięśnia sercowego / niedokrwienie mięśnia sercowego, dyskomfort ze strony serca
rzadko	choroba zastawki aortalnej, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyń	
Często	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze / niedociśnienie ortostatyczne, zatorowość i zakrzepica
Niezbyt często	zapalenie żył
Rzadko	tętniak aorty, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	duszność, zapalenie płuc / immunologiczna choroba płuc / śródmiąższowa choroba płuc, zaburzenia górnych dróg oddechowych ⁹ , krwioplucie, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy, czkawka, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa
Niezbyt często	niedrożność nosa, niewydolność oddechowa, skurcz oskrzeli, zaburzenia zatok, aspiracyjne zapalenie płuc, zwiększona ilość płwociny, przetoka tchawiczo-przelykowa
Rzadko	płyn w jamie opłucnej, zapalenie opłucnej, pogrubienie strun głosowych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności/dyspepsja/odbijanie, wymioty, zaparcia/dyschezja, zapalenie jelita grubego / biegunka, ból brzucha
Często	zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha / wzdęcia, suchość w jamie ustnej, dysfagia, ból zęba, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa żołądkowo-przelykowa / hiperchlorhydria
Niezbyt często	niedrożność jelit / podniedrożność jelita, zapalenie żołądka, zapalenie żołądka i jelit, niedrożność przelyku, zapalenie trzustki, ból odbytu, zaburzenia żołądka, wrzód żołądka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rozszerzenie żołądka, przetoka żołądkowa, niedoczulica w jamie ustnej
Rzadko	kamienie kałowe, wrzód przelyku, zaburzenia trzustki, rozedma pęcherzykowa jelit, opuchnięty język, odbarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	hiperbilirubinemia/ żółtaczką
Często	zapalenie wątroby ¹⁰ , zwiększenie całkowitego stężenia kwasów żółciowych
Niezbyt często	ból wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ¹¹ , świąd
Często	łysienie, bielactwo, zaburzenia pigmentacji
Niezbyt często	nocne poty, zaburzenia skórne, złuszczenie skóry, nadpotliwość, suchość skóry, owrzodzenie skóry, zmiany koloru włosów, łuszczyca, reakcja nadwrażliwości na światło, przebarwienia skóry
Rzadko	zapalenie skórno-mięśniowe, leukoderma, neurodermit, onycholiza, ból skóry, zapalenie tkanki podskórnej, pęcherzyca, plamica starcza, teleangiektazja
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy
Często	osłabienie mięśni, zapalenie stawów / zmniejszenie zakresu ruchu stawów / zapalenie okołostawowe
Niezbyt często	skurcze mięśni, protruzja krążka międzykręgowego, zapalenie mięśni
Rzadko	guz w obrębie kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	białkomocz, krwiomocz

Często	uszkodzenie nerek/ nefropatia
Niezbyt często	częstomocz, wodonercze, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego, poszerzenie moczowodu
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, wodniak moczowodu, immunologiczne zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	łagodny rozrost gruczołu krokowego, ból piersi, obrzęk narządów płciowych, obrzęk moszny
Rzadko	skąpe miesiączkowanie, miesiączki krwotoczne, zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie, zwapnienie gruczołu krokowego, zapalenie sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, gorączka, ból ¹²
Często	obrzęk, choroba grypopodobna, obrzęk twarzy, dreszcze, zaburzenia oczu ¹³
Niezbyt często	ból twarzy, opuchlizna, nietolerancja temperatury, pragnienie
Rzadko	reakcje w miejscu podania, hiperplazja, ból związany z wyrobem medycznym, wpływ wydzieliny
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby, nieprawidłowy wynik badań czynności tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia lipidów, nieprawidłowy wynik badań moczu ¹⁴
Często	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zmniejszona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi / zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność amylazy, nieprawidłowa liczba limfocytów / nieprawidłowa liczba monocytów, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona masa ciała, zwiększona aktywność lipazy, nieprawidłowy elektrokardiogram, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, dodatni wynik badania na krew utajoną, nieprawidłowe wyniki badań kardiologicznych ¹⁵
Niezbyt często	zwiększona liczba płytek krwi, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwtarczycowych, nieprawidłowa liczba eozynofili, zwiększone stężenie prolaktyny we krwi, zmniejszone stężenie testosteronu we krwi, zwiększone stężenie hormonu folikulotropowego we krwi, zwiększone stężenie hormonu luteinizującego we krwi, zmniejszone wydzielanie moczu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	reakcja związana z infuzją, stłuczenie / uszkodzenie mięśnia, złamanie żebra

Poniższe terminy reprezentują grupę powiązanych zdarzeń, które opisują stan medyczny, a nie pojedyncze zdarzenie.

¹ Zakażenia ucha obejmują zapalenie wyrostka sutkowatego, zapalenie błony bębenkowej i zapalenie ucha środkowego.

² Zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej obejmują kandydozę jamy ustnej, zapalenie okołokoronowe i zapalenie przyzębia.

³ Zakażenia skóry i tkanki podskórnej obejmują zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych i ropień podskórny.

⁴ Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej obejmują kwasicę metaboliczną, zasadowicę metaboliczną i zaburzenia metaboliczne.

⁵ Neuropatia obejmuje znieczulicę, anosmię, mrowienie, niedoczulicę, objaw Lhermitte'a, uszkodzenie nerwów, neuropatię obwodową, parestezję, parosmię, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową, porażenie nerwu strzałkowego, porażenie języka, zaburzenie nerwu VI, uszkodzenie nerwu VI i porażenie strun głosowych.

⁶ Zapalenie oka obejmuje zapalenie oka, zapalenie tęczówki, zapalenie rogówki i zapalenie błony naczyniowej oka.

⁷ Zaburzenia ucha obejmują ból ucha, zaburzenia trąbki Eustachiusza, niedosłuch, zapalenie ucha środkowego, wyciek z ucha i szum w uszach.

⁸ Na podstawie standardowego zapytania obejmującego bradyarytmie i tachyarytmie.

⁹ Zaburzenia górnych dróg oddechowych obejmują katar, suchość w gardle, obrzęk krtani, ból krtani, niedrożność nosa, ból nosa, nieżyt nosa i podrażnienie gardła.

¹⁰ Zapalenie wątroby obejmuje uszkodzenie wątroby wywołane lekami, niewydolność wątroby, nieprawidłową czynność wątroby i immunologiczne zapalenie wątroby.

¹¹ Wysypka obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, wykwity polekowe, egzemę, rumień, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry dłoni, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, grudki, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, blaszkę skórną i pokrzywkę.

¹² Ból obejmuje dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból oka, ból węzłów chłonnych, niesercowy ból w klatce piersiowej i ból.

¹³ Zaburzenia oka obejmują zaćmę, podwójne widzenie, suchość oka, świąd oka i opuchliznę oka.

¹⁴ Nieprawidłowe wyniki badań moczu obejmują obecność bilirubiny w moczu, obecność kryształów w moczu, obecność glukozy w moczu, zwiększenie stężenia mocznika w moczu, obecność wałeczków w moczu, obecność osadu w moczu, zwiększenie stężenia bilirubiny w moczu, obecność ciał ketonowych w moczu, zwiększenie stężenia urobilinogenu w moczu oraz obecność białych krwinek w moczu.

¹⁵ Nieprawidłowe wyniki badań kardiologicznych obejmują zwiększenie aktywności frakcji sercowej kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego i zwiększenie stężenia troponiny.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Loqtorzi [dostęp: 21.10.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁴, na dzień 23.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Loqtorzi (toripalimab).

⁴ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 23.01.2025].

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁵ na dzień 23.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego toripalimab. Zidentyfikowano 710 przypadków działań niepożądanych, z czego 709 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 46 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- Zaburzeń krwi i układu chłonnego (283), w tym m.in. mielosupresja (219), anemia (44), trombocytopenia (33).
- Urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (268), w tym m.in. stosowanie off-label (254), popromienne uszkodzenie skóry (9), błąd w leczeniu (5).
- Badań diagnostycznych (225), w tym m.in. zmniejszona liczba białych krwinek (119), zmniejszona liczba neutrofilii (49), zmniejszona liczba płytek krwi (29).

W bazie EudraVigilance⁶ do dnia 23.01.2025 r. odnotowano 1 708 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji toripalimab, z czego 1 700 dotyczyło ciężkich przypadków (7 zgonów), i dotyczyły one:

- Urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (697), w tym m.in. stosowanie off-label (669), reakcje związane z infuzją (30), błąd w leczeniu (9),
- Zaburzeń krwi i układu chłonnego (520), w tym m.in. mielosupresja (455), anemia (16), agranulocytoza (12),
- Badań diagnostycznych (508), w tym m.in. zmniejszenie liczby białych krwinek (294), zmniejszona liczba neutrofilii (152), zmniejszona liczba płytek krwi (124).

W bazie VigiAccess⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 23.01.2025 r. odnotowano 45 przypadków działań niepożądanych związanych z toripalimabem:

- Zaburzenia żołądka i jelit (23%, 15 ADRs), w tym m.in. zapalenie jelita grubego (4), nudności (3), wymioty (3).
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (11%, 7 ADRs), w tym m.in. gorączka (3), zmęczenie (2), przewlekły ból (1),
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (8%, czyli 5 ADRs), w tym m.in. zapalenie wątroby (3), hipertransaminemia (2),
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (8%, czyli 5 ADRs), w tym m.in. sepsa (2), bakteriemia (1), zakażenie (1).

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie toripalimabu (95%CI: 38,70; NE), a w grupie kontrolnej wyniosła 33,7 miesiąca (95% CI: 27,01; 44,19).

Brak jest zaraportowanych (badanych) danych dotyczących wyników kwestionariuszy oceniających jakość życia leczonych pacjentów.

Mediana PFS w analizie końcowej wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 11,73; NE) w grupie toripalimabu i 8,2 miesiąca (95%CI: 7,03; 9,79) w grupie kontrolnej [HR=0,52 (95%CI: 0,374; 0,726), p<0,0001].

ORR (data odcięcia: 08.06.2021) wynosił 78,8% (95% CI: 71,24; 85,09) w grupie toripalimabu i 67,1% (95% CI: 58,79; 74,75) w grupie kontrolnej. Różnica ORR wyniosła 11,4% (95% CI: 1,65; 21,23), p=0,0221. Dla daty odcięcia danych: 02.11.2020 r. mediana DOR wyniosła 10,0 miesięcy (95% CI: 8,8; NE) w grupie toripalimabu i 5,7 miesięcy (95% CI: 5,4; 6,8) w grupie kontrolnej.

Wykonano dodatkowe analizy pomocnicze w podgrupach, uzyskano wyniki podobne do tych z analizy pierwotnej. Testowano PFS w zależności od płci, wieku, statusu ECOG, stanu zaawansowania choroby, liczby kopii genu wirusa EBV, czy ekspresji PD-L1.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

W przedstawionych analizach należy zwrócić uwagę na nierównowagę w reprezentatywności rasowej (zdecydowana większość pacjentów była rasy azjatyckiej), co może mieć wpływ na przenoszalność wyników na warunki polskie (należy mieć na uwadze różnice w genotypie, stylu życia i przyzwyczajeniach, jak również różnice w praktyce klinicznej). Ocena bezpieczeństwa dotyczyła populacji leczonych toripalimabem w skojarzeniu

⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 23.01.2025].

⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 23.01.2025].

⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 23.01.2025].

z chemioterapią we wskazaniach: rak nosogardła oraz płaskonabłonkowy rak przełyku, a także różnych populacji leczonych toripalimabem w monoterapii.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym są najbardziej znaczącymi zdarzeniami u pacjentów leczonych przeciwciałami blokującymi PD-1. W badaniu JUPITER-02 irAE u pacjentów z rakiem nosogardła wystąpiły u 41,1%, a irAE stopnia 3. i wyższego u 6,8% tej populacji. W badaniu JUPITER-06 irAE u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku dotyczyło 29,2%, a irAE stopnia 3. i wyższego 8,2% tej populacji.

Zgony odnotowano w populacji NPC leczonej toripalimabem (n=5; 3,4%), OSCC (n=22; 8,6%), oraz w różnych populacjach leczonych toripalimabem w monoterapii (n=69; 6,2%). Większość nastąpiła na skutek progresji – badacz określił związek z badaną substancją u 4/5 pacjentów badania JUPITER-02 (progresja, krwotok wewnątrzczaszkowy i krwotok z nosa), u żadnego z badania JUPITER-06 i u 4 w badaniach z toripalimabem w monoterapii. AE związane z leczeniem (TRAE) i prowadzące do dyskontynuacji leczenia wystąpiły u 10,3% pacjentów badania JUPITER-02, 8,6% pacjentów badania JUPITER-06 i 5,5% pacjentów z monoterapią. Warto nadmienić, iż w grupie leczonych toripalimabem z chemioterapią 6,0% pacjentów trwale zaprzestało leczenia i 4,7% przerwało dawkowanie leku z powodu irAE.

W zbiorczej analizie dotyczącej terapii toripalimabu z chemioterapią najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedoczynność tarczycy (17,1%), reakcje skórne o podłożu immunologicznym (9,4%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (3,2%), a najczęstszymi zdarzeniami 3-4. stopnia były reakcje skórne (3%) i zapalenie wątroby (1,7%) oba o podłożu immunologicznym. W monoterapii toripalimabem irAE wystąpiły u 26,3% (≥ 3 . Stopnia u 6,1% pacjentów). Najczęściej były to: niedoczynność tarczycy (13,9%), reakcje skórne o podłożu immunologicznym (3,9%), nadczynność tarczycy (6,3%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (3,2%). Najczęstsze irAE stopnia 3.-4. to: zapalenie wątroby (2,8%) i płuc (0,9%) – oba o podłożu immunologicznym.

Analiza bezpieczeństwa stosowania leku Loqtorzi nie wykazała żadnych komunikatów bezpieczeństwa, jednak dla substancji czynnej toripalimab odnotowano przypadki działań niepożądanych, w tym zgony. Najczęściej odnotowywano przypadki działań niepożądanych w zakresie zaburzeń krwi i układu chłonnego (m.in. mielosupresja), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (m.in. stosowanie off-label) oraz zaburzeń w badaniach diagnostycznych (m.in. zmniejszenie liczby białych krwinek).

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Produkt leczniczy Loqtorzi jest podawany w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt toripalimabu z uwagi na istniejącą refundację substancji czynnych, wchodzących w skład tej terapii skojarzonej (gemcytabiny z cisplatyną), oraz ze względu na znikomy koszt tej składowej interwencji w porównaniu do kosztu ocenianej technologii.
- Lek przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Loqtorzi: „Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego LOQTORZI to 240 mg co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylniej (...). Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez okres 24 miesięcy.”
- Na czas pobierania danych (12.12.2024 r.) dostępna była jedynie cena leku Loqtorzi na portalu drugs.com: 9 560,07 USD za fiolkę 6 ml (40 mg/ml). Założono, że jest to cena detaliczna brutto.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolar amerykański, na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 11.12.2024 r. wynoszącego 4,0628 PLN za 1 USD (Tabela nr 240/A/NBP/2024 z dn. 11.12.2024)
- Oszacowano roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi, jak również koszt terapii w oczekiwanym czasie wolnym od progresji.
- Oczekiwany czas wolny od progresji wynosił 22,8 miesięcy, czyli 1,9 roku.
- Komparatorem w badaniu było placebo w skojarzeniu z chemioterapią, a co za tym idzie różnica pomiędzy zastosowaniem ocenianej interwencji a komparatorem będzie równa kosztom terapii produktem leczniczym Loqtorzi.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 17. Założenia dla określenia kosztów interwencji – toripalimabu

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,0628	Tabela nr 240/A/NBP/2024 z dnia 2024-12-11
Dawka toripalimabu na podanie [mg]	240	ChPL Loqtorzi
Cena za 1 mg toripalimabu [USD]	39,83	Przeliczone na podstawie drugs.com/price-guide
Cena za 1 mg toripalimabu [PLN]	161,84	Przeliczone na podstawie drugs.com/price-guide oraz kursu walut NBP

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Tabela 18. Oszacowanie rocznych kosztów terapii produktem leczniczym Loqtorzi na 1 pacjenta

Substancja	Dawka na podanie [mg]	Cykl [tygodnie]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena 1 mg [PLN]	Koszt roczny [PLN]
toripalimab	240	3	1	17,3	161,84	671 943

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowany roczny koszt leczenia z zastosowaniem ocenianej technologii w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 672 tys. PLN. Z uwagi na fakt, iż pozyskane dane cenowe produktu leczniczego Loqtorzi są ceną detaliczną z rynku amerykańskiego, należy spodziewać się, że jest ona zawyżona.

Szacowany koszt terapii do progresji choroby wyniesie ok. 1, 3 mln PLN (przy szacowanym czasie wolnym od progresji równym 1,9 roku).

Tabela 19. Szacunkowe roczne koszty terapii dla interwencji – Loqtorzi (toripalimab)

Wariant	Interwencja [PLN]
Minimalny (-20% ceny)	537 555
Średni	671 943
Maksymalny (+20% ceny)	806 332

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE

Szacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 672 tys. PLN. Zgodnie z założeniami kwota ta jest jednocześnie różnicą pomiędzy rocznymi kosztami leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii vs. komparatora.

Szacowany koszt terapii do progresji choroby wyniesie ok. 1,3 mln PLN (przy szacowanym czasie wolnym od progresji równym 1,9 roku).

Należy mieć na uwadze, że koszty te są zawyżone z uwagi na cenę leku Loqtorzi, która na dzień wyszukiwania pochodziła z rynku amerykańskiego i była ceną detaliczną. W wariancie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi wyniesie ok. 538 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 806 tys. PLN.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Metodyka

1. Definicje:

- Wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która stanowi odzwierciedlenie ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas odcięcia (ang. *truncation time*, *tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMTL).
- RMST (ang. *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 (ang. *life years gained*) w przypadku tego modelu farmakoekonomicznego równają się wartości RMST (arm 0 - arm 1).

2. Dane wejściowe do oszacowania analizy RMST:

- Wykres źródłowy, tj. wykres Kaplana-Meiera reprezentujący ramię interwencji (arm 0) i komparatora (arm 1) obrazujący przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS). Z uwagi na nie osiągniętą medianę OS w badaniu w ramieniu interwencji, zdecydowano się na modelowanie z wykorzystaniem danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji. Wykorzystanie danych dotyczących przeżycia całkowitego sprowadza się do osiągnięcia nierealnych wartości RMST (ok. 66 miesięcy), dlatego też LYG oszacowano w oparciu o dane PFS.
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym.

3. Metodyka:

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego związanego z przeżyciem, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 4, I), został odtworzony przebieg krzywej Kaplana-Meiera reprezentującej prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) wraz z przedziałem ufności (95% CI).
- Wielkość efektu interwencji została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonej krzywej Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (RMST).
- Zyskane lata życia (LYG), zgodnie z metodyką, będą równe wartości RMST.

4. Etapy procesu:

I. Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (ang. *individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.5.2*⁸. 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.

II. Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE*⁹. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC).

III. Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywnym

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

7.2.2. Założenia

- Z uwagi na nie osiągniętą medianę OS w badaniu w ramieniu interwencji, zdecydowano się na modelowanie z wykorzystaniem danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji. Wykorzystanie danych dotyczących przeżycia całkowitego sprowadzałoby się do osiągnięcia nierealnych wartości RMST (ok. 66 miesięcy), dlatego też LYG oszacowano w oparciu o dane PFS.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu *IPDfromKM* w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Z uwagi na brak informacji dotyczących jakości życia pacjentów w badaniu JUPITER-02 założono, że jakość życia pacjenta wynosi 1 (na korzyść interwencji), stąd też QALYG=LYG.

7.2.3. Dane wejściowe

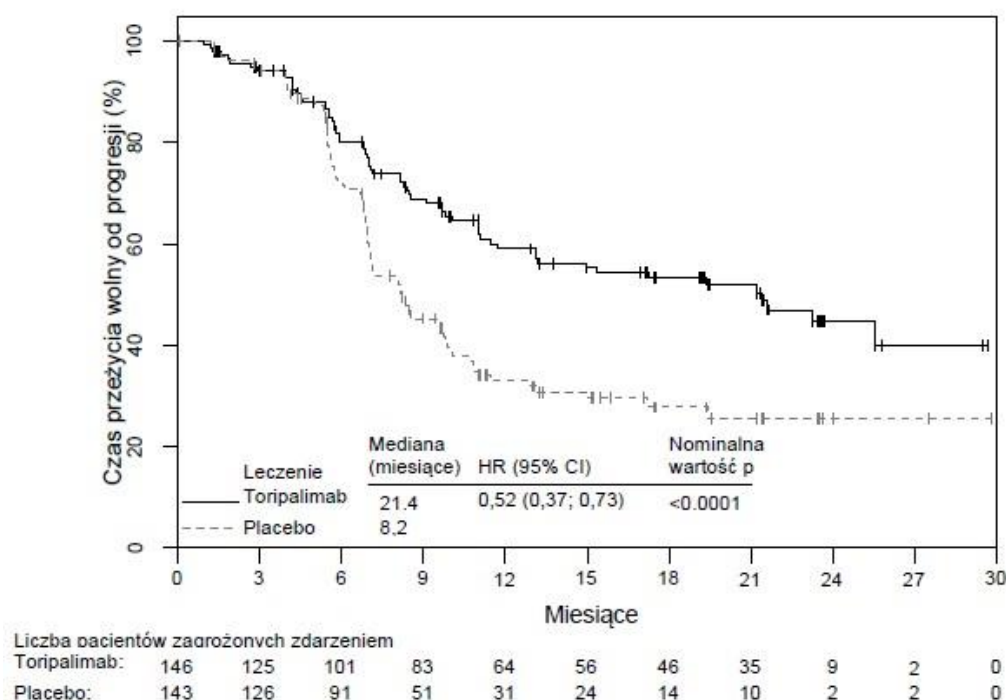
Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami dotyczącymi modelowania farmakoekonomicznego (Rozdział 7.3.2.), dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników PFS badania rejestracyjnego JUPITER-02, który został przedstawiony poniżej:

⁸ A.Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 5.2, <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp: 29.10.2024].

⁹ Baio G (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.

¹⁰ Jackson 2016



Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie niezależnej komisji IRC, populacja ITT, data odcięcia danych: 08.06.2021.

Źródło: ChPL Loqtorzi

7.2.4. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

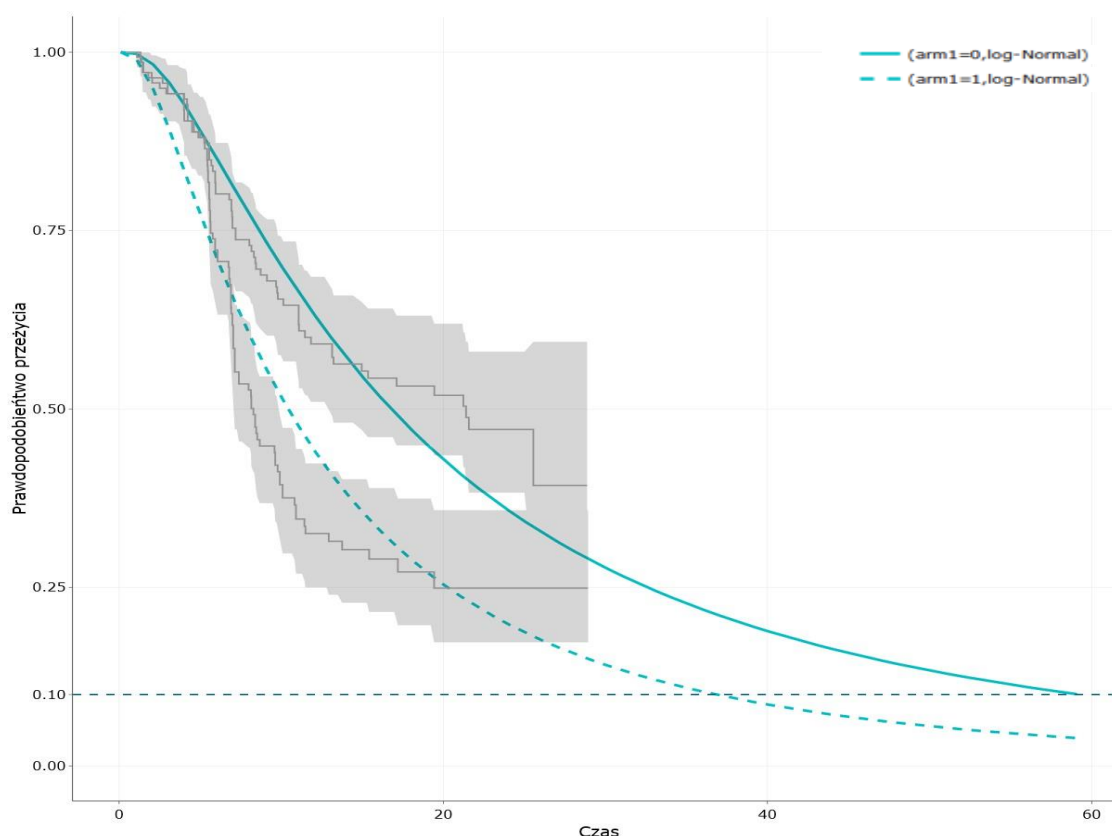
- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (*arm 0*) wraz z przedziałem ufności
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (*arm 1*) wraz z przedziałem ufności
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji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

Tabela 20. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywnotnym ($\tau=60$) przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego.

	RMST	0.95 LCI	0.95 UCI
interwencja [msc]	22,80	19,32	26,62
komparator [msc]	15,56	12,95	18,36
Δ RMST [msc]	7,24	6,37	8,26
LYG [lata]	0,60	0,42	0,69

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Rysunek 4. przedstawia ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



Rysunek 4. 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 w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

Tabela 21. Oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnim

Horyzont dożywotni			
Wariant	Lek [LYG]	Komparator [LYG]	LYG
Minimalny (5%CI)	1,61	1,08	0,53
Oczekiwany	1,90	1,30	0,60
Maksymalny (95%CI)	2,22	1,53	0,69
Optymistyczny	2,22	1,08	1,14
Pesymistyczny	1,61	1,53	0,08

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 1,14 LYG;
- w wariancie oczekiwanym: 0,60 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,08 LYG.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LYG).

Oszacowany przez AOTMiT inkrementalny koszt terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji wyniósł ok. 672 tys. PLN w rocznym horyzoncie czasowym, a koszt terapii do progresji choroby wyniósł ok. 1,3 mln PLN (przy szacowanym czasie wolnym od progresji równym 1,9 roku).

Tabela 22. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Roczny koszt leczenia [PLN]	671 943	-	671 943
Zyskane lata życia [QALYG /LYG]	0,60		
ICER [PLN/QALYG] ew. LYG	~ 1,1 mln PLN/QALYG		
ICER/próg opłacalności	~5,1		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowany ICER wyniósł w ocenianym przypadku ok. 1, 1 mln PLN/QALYG, czym przewyższa ponad 5-krotnie próg opłacalności. Należy mieć na uwadze, że przyjęte założenia prowadzą do przeszacowania wyników.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 30.10.2024 roku i zaktualizowano w dniu 23.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Loqtorzi, toripalimab, 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 2 analizy: Zhu 2022 i Lian 2024. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano również dwie analizy wpływu na budżet, podsumowujące koszty leczenia z wykorzystaniem schematu: toripalimab + gemcytabina +cisplatyna autorstwa Abraham 2024 i MacDonald 2024. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w Tabela 23, a podsumowanie analiz kosztowych w Tabela 24 i Tabela 25.

Tabela 23. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy*
Zhu, 2022	<u>Populacja</u>: pacjenci dorośli z przerzutowym lub nawrotowym NPC <u>Stopa dyskontowa</u>: 3%/rok <u>Horyzont czasowy</u>: 10 lat <u>Perspektywa</u>: płatnicy chińscy <u>Typ analizy</u>: CEA (model Markova z trzema stanami zdrowia: bez progresji, progresja, śmierć) <u>Źródła danych klinicznych</u>: badanie rejestracyjne JUPITER-02 oraz CAPTAIN-first (dla CGP) <u>Próg opłacalności</u>: 35 673 USD/QALY	TGP vs. GP	Analiza podstawowa <u>Efekty zdrowotne</u>: TGP: 4,991 LY oraz 2,778 QALY GP: 2,976 LY oraz 1,670 QALY Inkrementalne QALY: TGP vs. GP: 1,108 QALY Inkrementalne LY: TGP vs. GP: 2,015 LY <u>Koszty całkowite</u>: TGP: 48 525 USD (~ 195 318 PLN) GP: 26 680 USD (~ 107 390 PLN) Inkrementalne koszty ICER /LY: TGP vs. GP: 10 842 USD (~43 640 PLN) Inkrementalne koszty ICER/QALY: TGP vs. GP: 19 726 USD (~79 399 PLN) Analiza wrażliwości Ryzyko trombocytopenii przy TP ICER/QALY: -7 598 do 38 195 USD (~ od - 30 583 PLN do 153 739 PLN)
Lian, 2024	<u>Populacja</u>: pacjenci dorośli z przerzutowym lub nawrotowym NPC <u>Stopa dyskontowa</u>: 3% <u>Horyzont czasowy</u>: 30 lat <u>Perspektywa</u>: płatnicy USA <u>Typ analizy</u>: CEA (model PSM typu „partitioned survival model”) z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć. <u>Źródła danych klinicznych</u>: populacja pacjentów i schemat leczenia był zgodny z tym z badania JUPITER-02 <u>Próg opłacalności</u>: WTP 150 000 USD/QALY	TGP vs. GP	Analiza podstawowa <u>Efekty zdrowotne</u>: TGP: 4,390 QALY GP: 1,685 QALY Inkrementalne QALY: TGP vs. GP: 2,705 QALY <u>Koszty całkowite</u>: TGP: 361 813 USD (~1 456 334 PLN) GP: 161 632 USD (~650 585 PLN) Inkrementalne koszty: TGP vs. GP: 200 181 USD (~805 749 PLN) ICER/QALY: 74 004 USD (~297 874 PLN) Analizy wrażliwości: Horyzont 15-letni: ICER 88 026 USD/QALY (~354 313 PLN/QALY) PD-L1 (+): ICER 76 538 USD/QALY (~308 073 PLN/QALY) PD-L1 (-): ICER 70 158 USD/QALY (~282 393 PLN/QALY)

*Przyjęto średni kurs NBP na dzień 29.10.2024 r. wynoszący 1,00 USD = 4,0251 PLN; 211/A/NBP/2024.

TGP - toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną, GP - gemcytabiną z cisplatyną PGP – pembrolizumab z gemcytabiną i cisplatyną

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Zhu 2022 oraz Lian 2024.

Analiza MacDonald 2024 pokazuje, że terapia z toripalimabem jest tańsza od terapii z pembrolizumabem dla obu przyjętych wariantów cenowych: WAC i ASP. Oszczędności na 1 pacjenta wynoszą od ok. 2 100 – 2 200 USD (~8,5 tys. – 9 tys. PLN) zarówno za 1 pełny cykl z chemioterapią skojarzoną oraz terapią podtrzymującą (monoterapia toripalimabem). Roczne oszczędności na 1 pacjenta wynoszą ok. 38 – 40 tys. USD (~152 tys. – 161 tys. PLN), a dwuletnie ok. 74 tys. – 78 tys. USD (~296 tys. – 313 tys. PLN). Warto zwrócić uwagę na ograniczenia powyższej analizy: brak bezpośredniego porównania TGP z PGP w badaniach klinicznych, brak informacji od producenta o możliwości zatwierdzenia schematu PGP w leczeniu przerzutowego lub nawrotowego raka nosogardła, brak danych dotyczących ASP toripalimabu, co ostatecznie wskazuje na konieczność aktualizacji powyższych danych po osiągnięciu stabilizacji rynkowej z uwzględnieniem rzeczywistych danych.

Tabela 24. Koszty* leczenia (lek + podanie leku) z perspektywy amerykańskiego płatnika dla ocenianego produktu leczniczego i odpowiedniej terapii porównawczej/ na pacjenta

	Koszt/ cykl chemo ¹ / pacjent [USD (PLN)]	Koszt/ cykl podtrzymujący ² / pacjent [USD (PLN)]	Koszt 1-roczy ³ / pacjent [USD (PLN)]	Koszt 2-letni ⁴ / pacjent [USD (PLN)]
WAC (wholesale acquisition cost)				
TGP	10 325 (~41 559)	9 215 (~37 091)	172 524 (~694 426)	329 174 (~1 324 958)
PGP	12 548 (~50 507)	11 438 (~46 039)	212 538 (~855 487)	406 980 (~1 638 135)
TGP vs. PGP (oszczędność)	2 223 (~8 948)	2 223 (~8 948)	40 014 (~161 060)	77 805 (~313 173)
ASP⁵ (average sales price)				
TGP	9 651 (~38 846)	8 735 (~35 159)	162 721 (~654 968)	311 212 (~1 252 659)
PGP	11 754 (~47 311)	10 838 (~43 624)	200 575 (~807 334)	384 817 (~1 548 926)
TGP vs. PGP (oszczędność)	2 103 (~8 465)	2 103 (~8 465)	37 854 (~152 366)	73 606 (~296 272)

TGP - toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną, PGP – pembrolizumab z gemcytabiną i cisplatyną; WAC – hurtowy koszt nabycia; ASP – średnia cena sprzedaży.

*Przyjęto średni kurs NBP na dzień 29.10.2024 r. wynoszący 1,00 USD = 4,0251 PLN; 211/A/NBP/2024.

¹Cykle chemo – cykle leczenia od 1. do 6. zawierające inhibitor PD-1, gemcytabinę i cisplatynę.

²Cykle podtrzymujący – cykle leczenia od 7. zawierające monoterapię inhibitorem PD-1.

³Roczny okres leczenia zawierający 18 cykli, w tym 1.-6. cykli z chemioterapią i inhibitorem PD-1, pozostałe z monoterapią inhibitorem PD-1.

⁴Dwuletni okres leczenia zawierający 35 cykli, w tym 1.-6. z chemioterapią i inhibitorem PD-1, pozostałe z monoterapią inhibitorem PD-1.

⁵ASP dla toripalimabu niedostępne – założono ASP=80% ASP pembrolizumabu;

Źródło: Opracowanie własne na podstawie MacDonald 2024

Tabela 25. Przybliżone koszty* leczenia (lek + podanie leku) z perspektywy amerykańskiego płatnika zewnętrznego dla ocenianego produktu leczniczego i odpowiedniej terapii porównawczej/ na pacjenta dla dwóch scenariuszy: bez TGP oraz po wprowadzeniu TGP do schematów leczenia nawrotowego lub przerzutowego NPC, czyli TGP+PGP

	Koszt 1-roczny/ pacjent w latach 2024-2026 [USD (PLN)]	Koszt roczny ¹ w latach 2024 i 2026 [USD (PLN)]	Łączny koszt 3-letni [USD (PLN)]
WAC (wholesale acquisition cost)			
<i>Scenariusz TGP + PGP</i>			
TGP	329 000 - 373 000 (~1,32 mln – 1,50 mln)	197 mln – 301 mln (~793 mln – 1,21 mld)	779 mln (~3,1 mld)
PGP ² (tendencja malejąca w r ocznych kosztach bo udział mniejszy)	407 000 – 462 000 (~1,34 mln -1,86 mln)	162 mln – 93 mln (~652 mln – 374 mln)	342 mln (~1,38 mld)
Razem: TGP+PGP	-	359 mln – 394 mln (~1,45 mld – 1,59 mld)	1 121 mln (~4,5 mld)
<i>Scenariusz bez TGP</i>			
PGP	407 000 – 462 000 (~1,34 mln -1,86 mln)	406 mln – 465 mln (~1,63 mld – 1,87 mld)	1 306 mln (~5,26 mld)
Wpływ na budżet po wprowadzeniu TGP na rynek (oszczędność)	-	47 mln – 71 mln (~189 mln -286 mln)	185 mln (~745 mln)
ASP³(average sales price)			
<i>Scenariusz TGP + PGP</i>			
TGP	311 000 – 353 000 (~1,25 mln – 1,42 mln)	186 mln- 285 mln (~749 mln – 1,15 mld)	737 mln (~2,97 mld)
PGP ² (tendencja malejąca w r ocznych kosztach bo udział mniejszy)	385 000 – 436 000 (~1,55 mln – 1,75 mln)	153 mln - 88 mln (~616 mln – 354 mln)	324 mln (~1,30 mld)
Razem TGP +PGP	-	339 mln – 367 mln (~1,36 mld – 1,48 mld)	1 061 mln (~4,27 mld)
<i>Scenariusz bez TGP</i>			
PGP	385 000 – 436 000 (~1,55 mln – 1,75 mln)	383 mln – 440 mln (~1,54 mld – 1,77 mld)	1 235 mln (~4,97 mld)
Wpływ na budżet po wprowadzeniu TGP na rynek (oszczędność)	-	44 mln – 67 mln (~177 mln – 270 mln)	174 mln (~700 mln)

TGP - toripalimab z gemcytabiną i cisplatyną, PGP – pembrolizumab z gemcytabiną i cisplatyną

*Przyjęto średni kurs NBP na dzień 29.10.2024 r. wynoszący 1,00 USD = 4,0251 PLN; 211/A/NBP/2024.

¹przyjęto założenie, że liczebność populacji w latach 2024-2026 wynosi odpowiednio: 1207, 1214, 1221 osób oraz że udział toripalimabu w dostępnych schematach leczenia równy 60% w 1. roku i 80% w 2. i 3. roku

²koszt roczny dla PGP podano dla roku 2024 i 2026, stąd niższa wartość znajduje się na drugiej pozycji z uwagi na niższą liczebność populacji w roku 2026

³ASP dla toripalimabu niedostępny – założono ASP = 80% ASP pembrolizumabu

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Abraham 2024

Roczny koszt leczenia z wykorzystaniem ocenianej interwencji TGP, tj. toripalimabu z chemioterapią (cisplatyna z gemcytabiną), w porównaniu do PGP (pembrolizumab z chemioterapią) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym albo przerzutowym rakiem nosogardła, został oszacowany przez zespół Abraham 2024 na ok. 311 tys. – 373 tys. USD/pacjent (ok. 1,25 mln – 1,50 mln PLN/pacjent) – w zależności od wariantu cenowego oraz udziału TGP w rynku oraz przez zespół McDonald 2024 na ok. 173 tys. – 163 tys. USD/pacjent (~655 tys. – 694 tys. PLN/pacjent) w zależności od przyjętego wariantu cenowego przy założeniu, że TGP zastępuje w całości schemat PGP.

Wprowadzenie na rynek schematu leczenia w postaci TGP w obu analizach przynosiłoby oszczędności dla systemu, wg MacDonald roczne oszczędności na 1 pacjenta wahają się w zależności od wariantu cenowego WAC albo ASP od 38 do 40 tys. USD/pacjent (153 tys. – 161 tys. PLN/pacjent), a wg Abraham wynoszą one rocznie łącznie 47-71 mln USD w wariancie WAC i 44-67 mln USD w wariancie ASP [w przeliczeniu na 1 pacjenta, zgodnie z przyjętą populacją: 39 tys. – 58 tys. USD dla WAC oraz 36 tys. – 55 tys. USD dla ASP, czyli można przyjąć, że zakres rocznych kosztów w zależności od wariantu cenowego wynosi od 36-58 tys. USD/pacjent (145 tys. – 233 tys. PLN/pacjent)]. Należy mieć na uwadze, że analizy były oparte o liczne założenia, które wymagają będą aktualizacji w miarę udostępniania danych (np. liczebność populacji, udział w rynku, wielkość

ASP, czy też brak danych o równoważności skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy terapiami TGP i PGP, dlatego należy traktować je z ostrożnością.

WNIOSKI:

W odnalezionych analizach farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania terapii skojarzonej toripalimabem oraz chemioterapią w porównaniu do chemioterapii oszacowano inkrementalne QALY równe 1,108 wg Zhu 2022 i 2,705 wg Lian 2024, oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 22 tys. USD (ok. 86 tys. PLN) i odpowiednio ok. 200 tys. USD (ok. 806 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 20 tys. USD/QALY (ok. 81 tys. PLN) i odpowiednio ok. 74 tys. USD/QALY (ok. 298 tys. PLN). Należy mieć na uwadze, że w Chinach produkt leczniczy Loqtorzi z uwagi na wcześniejszą dostępność oraz stabilizację rynku posiada inne ceny, co widoczne jest chociażby w porównaniu inkrementalnych kosztów, które są niemal 10-krotnie niższe (Zhu 2022) niż dla rynku amerykańskiego (Lian 2024). Zgodnie z obiema analizami oszacowany ICER nie przekracza ustalonych na poziomie 35 673 USD/QALY w Chinach i 150 000 USD/QALY w USA progów opłacalności.

Jak wynika z analiz MacDonald 2024 i Abraham 2024 wprowadzenie na amerykański rynek schematu leczenia w postaci TGP przynosiłoby oszczędności dla systemu. Analiza MacDonald 2024 pokazuje, że terapia z zastosowaniem toripalimabu w skojarzeniu z CHT jest tańsza od terapii z pembrolizumabem w skojarzeniu z CHT. Należy mieć na uwadze, że analizy były oparte o liczne założenia dotyczące liczebności populacji, udziału w rynku, wielkości ASP, czy też braku danych o równoważności skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy terapiami TGP i PGP, dlatego należy traktować je z ostrożnością.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła, 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.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <https://www.ontario.ca/page/government-ontario>
- 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 04.11.2024 i zaktualizowano 24.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Loqtorzi i toripalimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie informacje o trwających ocenach w Holandii i Wielkiej Brytanii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Loqtorzi

Organizacja, rok/kraj, link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11341 [dostęp: 04.11.2024/ 24.01.2025]	Nieleczony nawrotowy albo przerzutowy rak nosogardła	W trakcie	Przewidywana data publikacji: TBC (do potwierdzenia)

Organizacja, rok/kraj, link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland, 2023, Holandia https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 04.11.2024/ 24.01.2025]	W skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotem, nieuleczalnymi zabiegami chirurgicznymi lub radioterapią lub przerzutami raka nosogardzieli.	W trakcie	Loqtorzi znajduje się na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków (nl. <i>sluis voor dure geneesmiddelen</i>), co oznacza tymczasowe wyłączenie tego leku z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego ze względu na jego wysoką cenę. W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym.

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

WNIOSKI:

Do momentu zakończenia prac nad raportem nie odnaleziono żadnych opublikowanych rekomendacji – oceny w Wielkiej Brytanii i Holandii nadal trwają. W Holandii lek Loqtorzi w ocenianym wskazaniu został umieszczony na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków i oczekuje oceny.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Szacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 672 tys. PLN (koszt terapii do progresji choroby, przy oczekiwanym czasie wolnym od progresji równym 1,9 lata, wyniósł ok. 1,3 mln PLN). Zgodnie z założeniami kwota ta jest jednocześnie różnicą pomiędzy rocznymi kosztami leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii vs. komparatora.

Należy mieć na uwadze, że koszty te są zawyżone z uwagi na cenę leku Loqtorzi, która na dzień wyszukiwania pochodziła z rynku amerykańskiego i była ceną detaliczną. W wariancie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi wyniesie ok. 538 tys. PLN, a w wariancie maksymalnym ok. 806 tys. PLN.

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: **1,14** LYG;
- w wariancie oczekiwanym: **0,60** LYG;
- w wariancie pesymistycznym: **0,08** LYG.

Przyjęcie wyżej wymienionych założeń prowadzi do przeszacowania wyników, w związku z czym w warunkach rzeczywistych należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY, niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna, wyrażona w LYG).

W wariancie oczekiwanym szacowanego efektu zdrowotnego ICER wyniósł ok. 1, 1 mln PLN/QALYG, czym przewyższa ponad 5-krotnie próg opłacalności. Należy mieć na uwadze, że przyjęte założenia prowadzą do przeszacowania wyników.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Do momentu zakończenia prac nad raportem nie odnaleziono żadnych opublikowanych rekomendacji refundacyjnych – oceny w Wielkiej Brytanii i Holandii nadal trwają. W Holandii lek Loqtorzi w ocenianym wskazaniu został umieszczony na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla drogich leków i oczekuje na ocenę.

W odnalezionych analizach farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania terapii skojarzonej toripalimabem oraz chemioterapią w porównaniu do chemioterapii oszacowano inkrementalne QALY równe 1,108 wg Zhu 2022 i 2,705 wg Lian 2024, oraz inkrementalne koszty wynoszące ok. 22 tys. USD (ok. 86 tys. PLN) i odpowiednio ok. 200 tys. USD (ok. 806 tys. PLN). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów był równy ok. 20 tys. USD/QALY (ok. 81 tys. PLN) i odpowiednio ok. 74 tys. USD/QALY (ok. 298 tys. PLN). Należy mieć na uwadze, że w Chinach produkt leczniczy Loqtorzi z uwagi na wcześniejszą dostępność oraz stabilizację rynku posiada inne ceny, co widoczne jest chociażby w porównaniu inkrementalnych kosztów, które są niemal 10-krotnie niższe (Zhu 2022) niż dla rynku amerykańskiego (Lian 2024). Zgodnie z obiema analizami oszacowany ICER nie przekracza ustalonego na poziomie 35 673 USD/QALY w Chinach i 150 000 USD/QALY w USA progu opłacalności.

Jak wynika z analiz MacDonald 2024 i Abraham 2024 wprowadzenie na amerykański rynek schematu leczenia w postaci toripalimabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (TGP) przynosiłoby oszczędności dla systemu.

Analiza MacDonald 2024 pokazuje, że terapia z zastosowaniem toripalimabu w skojarzeniu z CHT jest tańsza od terapii z pembrolizumabem w skojarzeniu z CHT. Należy mieć na uwadze, że analizy były oparte o liczne założenia dotyczące liczebności populacji, udziału w rynku, wielkości ASP, czy też braku danych o równoważności skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy terapiami TGP i PGP, dlatego należy traktować je z ostrożnością.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana ekspozycji na lek wynosiła 15,1 miesiąca, a maksymalny czas leczenia wynosił 2 lata) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS).
- Przeżycie całkowite (OS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- Brak zaraportowanych (badanych) 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.
- Mediana wieku populacji (45,5 dla grupy interwencji i 50,7 dla grupy komparatora) wydaje się być niższa od wieku tzw. szczytu zachorowań w Polsce (na podstawie danych z KRN wnioskować można, że szczyt zachorowań występuje między 55 a 65 r.ż.).
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: AE raportowano w okresie do 60 dni od otrzymania ostatecznej dawki leczenia; zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

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

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich, obejmowało jedynie populację chińską.
- 100% procent populacji stanowiła rasa azjatycka (należy mieć na uwadze różnice w genotypie, stylu życia i przyzwyczajeniach, jak również różnice w praktyce klinicznej).
- Odsetek zrekrutowanych kobiet (15,1%) i mężczyzn (84,9%) do badania był inny, niż w populacji polskiej (wg danych KRN z lat 2017-2022 średni odsetek zachorowań w Polsce wśród mężczyzn wyniósł 70% i 30% u kobiet).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na ograniczenia wynikające z szacowania populacji podana liczba pacjentów (35) w skali roku jest przeszacowana.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Koszt terapii lekiem Loqtorzi w czasie trwania PFS oszacowano na ok. 1,3 mln PLN.
- W wariantcie oczekiwanym szacowanego efektu zdrowotnego ICER wyniósł ok. 1, 1 mln PLN/QALYG, czym przewyższa ponad 5-krotnie próg opłacalności - przyjęte założenia mogą prowadzić do przeszacowania wyników.

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

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- 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 nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) – zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności o tego, co nastąpi wcześniej.
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) – zdefiniowane jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR).
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – zdefiniowane jako czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, oczekiwana mediana OS [miesiące]: 39;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 21;
- Ogólny odsetek odpowiedzi, oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 78;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie, oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 10;

UWAGI ANALITYKÓW:

Z uwagi na nieosiągniętą w badaniu medianę przeżycia całkowitego przyjęto dolną granicę przedziału ufności dla uzyskanych danych za wartość oczekiwaną korzyści zdrowotnych w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego – nie krótszą niż 39 miesięcy. Jest to czas przekraczający okres oceny efektywności ocenianej technologii w przypadku objęcia jej refundacją w ramach Funduszu Medycznego, dlatego też należy mieć na uwadze, że mediana OS może nie zostać wówczas osiągnięta.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Mai 2023	Mai HQ, Chen QY, Chen D, <i>Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial</i> , JAMA 2023, 330,20: 1961-1970 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812324
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2022	American Society of Clinical Oncology, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02328
ESMO 2023	European Society for Medical Oncology, https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04759-7/fulltext
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, Poland Edition ver. 2.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_poland.pdf
NIO 2022	Podsumowanie zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych u chorych na nowotwory głowy i szyi opracowanych w ramach adaptacji NCCN, https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/Wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-u-chorych-na-nowotwory-glowy-i-szyi-adaptacja-NCCN-podsumowanie.pdf
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_201408_07.pdf
Pozostałe publikacje	
Abraham 2024	Abraham I, Calamia M, Alkhatib N et al., <i>Budget impact analysis of the novel PD-1 inhibitor toripalimab versus pembrolizumab in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma</i> , Journal of Medical Economics, 2024, 27,sup3: 9-23 https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2024.2379055 [dostęp: 29.10.2024]
ChPL Loqtorzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loqtorzi, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.10.2024],
EPAR Loqtorzi	European Public Assessment Report Loqtorzi, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 03.10.2024]
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 23.01.2025]
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 23.01.2025].
Globocan	https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp: 25.10.2024].
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 28.11.2024].
Lian 2024	Lian D, Gan Y, Xiao D, <i>Toripalimab plus chemotherapy in American patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a costeffectiveness analysis</i> , Cancer Medicine 2024; 13: e7243 https://doi.org/10.1002/cam4.7243 [dostęp: 29.10.2024]
MacDonald 2024	Mac Donald K, Pondel M, Abraham I, <i>Cost-efficiency and budget-neutral expanded access modeling of the novel PD-1 inhibitor toripalimab versus pembrolizumab in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma</i> , Journal of Medical Economics, 27:sup3, 1-8, https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2024.2331905 [dostęp: 29.10.2024]
NCT 03581786	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=1&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 03854838	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03854838?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=20 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 03907826	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03907826?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=17 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 03930498	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930498?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=15 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04073784	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04073784?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=2&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04376866	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04376866?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=6 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04398056	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398056?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=9&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04405622	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04405622?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=7 [dostęp: 08.11.2024].

NCT 04453813	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04453813?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=16 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04517214	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04517214?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=11&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04778956	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04778956?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=13 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04955886	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04955886?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=6&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04992988	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04992988?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=9 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 04996758	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996758?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=4&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 05340491	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05340491?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=5 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 05484375	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05484375?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=3&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 05869227	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869227?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=10&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 05877872	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877872?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=21 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06235203	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06235203?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=4 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06259721	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06259721?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=14 [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06323239	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06323239?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=12&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06457503	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=5&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06472713	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06472713?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=8&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06509009	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06509009?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=13&tab=table [dostęp: 08.11.2024].
NCT 06228079	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06228079?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=3 [dostęp: 08.11.2024].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11341 [dostęp: 10.01.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 09.01.2025].
OP 26/2018	Opinia Prezesa Agencji nr 26/2018 z dnia 18 lipca 2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak nosogardła (ICD-10: C.11.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/114/REK/Rdtl_26_2018_Opdivo_nosogardlo.pdf
ORP 181/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 181/2018 z dnia 16 lipca 2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C.11.8) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/114/ORP/U_26_258_180716_opinia_181_Opdivo_RDTL.pdf
RP 77/2021	Rekomendacja Prezesa nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/REK/REKOMENDACJA2.pdf
SRP 77/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/SRP/U_26_155_21062021_s_77_Keytruda_pembrolizumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
Study Protocol JUPITER-02	Protokół badania JUPITER-02, https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/jama/939274/doi230118supp1_prod_1700158791.98364.pdf?Expires=1732200681&Signature=sN0kdfwZCkK7awutFYX9KSERv2P4eKLvYbYfWd3sUGcoqtYijC-tn4QummMu-EwZySfamSHe4X5i4kab0qe0KC3-Ytsu8TquCX-DtkfQPSJ6Erbavblkvlfao0ffhvKCUMJ-J5Jp5cluM5haF-yb-lFI4ZhUYUgRrDmr1Onm1-WnqrOH8Njx9wt6r4TjnDTsBf61UaTYIQFMGi-7tq61QmU2eHaR39xTWvkpoaYSSWmqTK7h2YF9IiS3ReaV1pqpH1KnvQjJy8Nkfl-

	LchXNOJRy0yaIBDXD8ALTSMNMps~90SGNcFEY8H9bxRk6GKjVTBIRBWcXJcoX92OXXpeg_&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA [dostęp: 18.10.2024]
survHE 2020	Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp: 23.01.2025].
VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 23.01.2025]
WebPlotDigitizer	Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 5.2, .2024 r. https://automeris.io/WebPlotDigitizer
Zhu 2022	Zhu Y, Liu K, Ding D et al., <i>Chemo-Immunotherapy Regimes for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-Analysis and Cost- Effectiveness Analysis</i> , <i>Front. Pharmacol.</i> 13:858207. https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.858207/full [dostęp: 29.10.2024]
Zorginstituut Nederland 2024	Zorginstituut Nederland, https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 10.01.2025]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Epidemiology

Nasopharyngeal carcinoma is rare in the West with an age-standardized rate (ASR) of 0.44 in Europe (Globocan, 2020). In China and other parts of Southeast Asia, NPC is relatively common with ASRs of 3.0 in China as a whole and 9.69 in South China (Globocan, 2020; Wei et al., 2017).

Aetiology and pathogenesis

Toripalimab is a humanized IgG4 kappa monoclonal antibody that binds to programmed death receptor-1 (PD-1) and blocks binding to its ligands, programmed death ligand-1 (PD-L1) and PD-L2. PD-1 is expressed on immune cells and, when engaged with its ligands, inhibits the immune response. Blockade of PD-1 binding to its ligand by monoclonal antibodies, such as toripalimab, can re-activate the anti-tumour immune response leading to tumour shrinkage and improvements in OS.

Latent infection with Epstein-Barr virus (EBV) is essential to the development of NPC (Tatlı Doğan et al., 2016; Huang et al., 2018) with environmental factors such as tobacco and alcohol (Du et al., 2019; Chang and Adami, 2006) playing less of a role (Xue, 2013, Chang and Adami, 2006).

Clinical presentation, diagnosis

Diagnosis is based on inspection and biopsy, with CT, MRI, or PET to evaluate extent. Treatment is with radiation, chemotherapy, and, rarely, surgery.

Management

The European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines for the treatment of patients with recurrent or metastatic NPC recommend first-line treatment with cisplatin and gemcitabine (Bossi et al., 2021). This recommendation is based on a trial conducted solely in China that randomized 362 patients to cisplatin/gemcitabine or cisplatin/5-fluorouracil. This trial demonstrated an improvement in both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) with cisplatin/gemcitabine. Median OS was 22.1 months in the cisplatin/gemcitabine and 18.6 months in the cisplatin/5-fluorouracil arm; hazard ratio (HR) 0.72, $p = 0.004$ (Hong et al., 2020). No drugs are approved by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of NPC. However, there have been a number of studies of PD-1 blocking antibodies in the treatment of NPC. Published and reported trial results in the first-line treatment of patients with recurrent or metastatic NPC are included in Table 1. Note that JUPITER-02, the key trial in this submission, was the first Phase 3 trial initiated in the first-line treatment of NPC. All 3 randomised, placebo-controlled trials, which enrolled patients only at clinical sites in Asia, have demonstrated clinically important and statistically robust improvements in PFS with the addition of a PD-1 blocking antibody to cisplatin/gemcitabine;

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 27. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu nawrotowego, niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowego raka nosogardła

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2014, Polska Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. <u>Rak nosowej części gardła – leczenie</u> Chorzy bez przerzutów odległych (M0): - T1N0 — radykalna RTH (objętość napromieniana obejmująca guz pierwotny z marginesem + elektywnie węzły chłonne grup I, II i III szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy); - T2–4, każde N lub każde T, N1–3 (II i III WHO) — radykalna CRTH + uzupełniająca CTH (objętość napromieniana powinna obejmować guz pierwotny z marginesem + cały układ chłonny szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy; zasady CTH — schemat zawierający cisplatynę, np. cisplatyna 100 mg/m² w dniach 1., 22. i 43. napromieniania lub co tydzień 40 mg/m², a następnie 3 cykle uzupełniające według schematu PF — cisplatyna 100 mg/m² + fluorouracyl 500–1000 mg/ /m²/d. w ciągłym wlewie przez 72–96 godz. co 21 dni); - T2–4, każde N lub każde T, N1–3 (I WHO) — radykalna CRTH według wcześniej omówionych zasad, z pominięciem uzupełniającej CTH (skuteczność CTH wykazano jedynie w niektórych grupach chorych, szczególnie w rakach z grup WHO II i III).

	U chorych z przerzutami do narządów odległych (cecha M1) stosuje się CTH zawierającą cisplatynę (schematy PF, PF z docetaksem lub BEP — bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna). Chorych w stopniu sprawności WHO III–IV poddaje się wyłącznie leczeniu objawowemu.
National Comprehensive Cancer Network/ Narodowy Instytut Onkologiczny, NCCN/ NIO, 2022, Polska, Link NCCN/ Link NIO	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Zasady leczenia systemowego w przypadku nawrotów, przerzutów odległych i zmian pierwotnie nieoperacyjnych (bez opcji radioterapii): Rak nosowej części gardła: - w pierwszej linii leczenia: schemat PG (cisplatyna, gemcytabina), - w przypadku progresji: monoterapia (docetaksel, paklitaksel, 5-fluorouracyl, metotreksat) Siła zaleceń: 2A.
European Society for Medical Oncology, ESMO, 2023, Europa Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. MANAGEMENT OF ADVANCED AND METASTATIC DISEASE Treatment of metastatic disease or locoregional recurrences not amenable to curative approaches <i>Recommendation</i> The addition of immunotherapy to cisplatin and gemcitabine and as maintenance should be considered as first-line treatment [II, A; camrelizumab – gemcitabine - cisplatin ESMO-MCBS v1.1 score: 3; toripalimab – gemcitabine – cisplatin ESMO-MCBS v1.1 score: 3]. At the time of publication, camrelizumab and toripalimab are neither EMA nor FDA-approved for NPC. <i>(This recommendation is based on data from two phase III trials of East-Asian populations. At the time of publication, camrelizumab and toripalimab are neither European Medicines Agency (EMA)- nor US Food and Drug Administration (FDA)-approved for NPC and the applicability of the results to NPC patients in non-endemic areas warrants further investigation.)</i>
American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2022, Ameryka Link	Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku. Given the strength of the evidence from JUPITER-02, CAPTAIN-1st, and RATIONALE-309, where available, toripalimab, camrelizumab, or tislelizumab may be offered in combination with GC for frontline treatment of recurrent or metastatic NPC, irrespective of PD-L1 expression levels. Recommendation 4.1. Toripalimab, camrelizumab, or tislelizumab, with gemcitabine and cisplatin, should be offered as firstline treatment for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong). Qualifying statement: Pembrolizumab or nivolumab may be offered with gemcitabine and cisplatin if the ICIs in Recommendation 4.1 are unavailable. Although there are no phase III studies showing the effectiveness of anti-PD-1 immunotherapies in patients with recurrent metastatic NPC who have progressed on platinum-based chemotherapy, phase II studies suggest a clinical benefit with lower toxicity rates when compared to chemotherapy. Recommendation 4.2. PD-1 inhibitors may be offered to patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer who have progressed following platinum-based therapy (Type: Informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

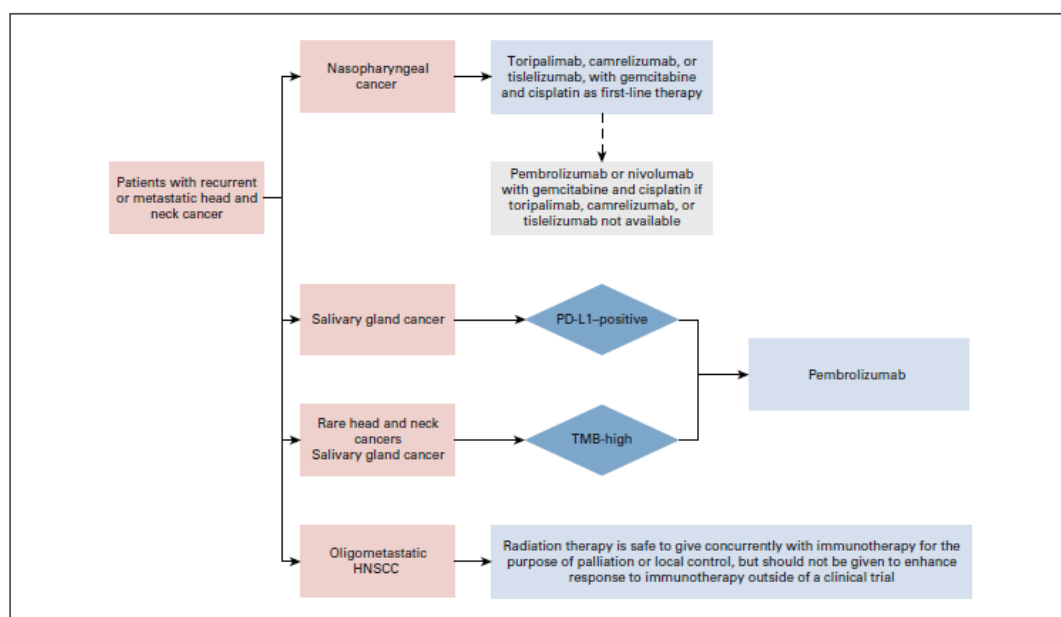


FIG 2. Recommendations by cancer subtype. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; PD-L1, programmed death ligand-1; TMB, tumor mutational burden.

Systematic therapy for nasopharyngeal cancers^a

Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)

Preferred Regimens:

First-Line^b

- Cisplatin /gemcitabine (category 1)
- **Cisplatin/ gemcitabine + toripalimab-tpzi (category 1)**
- Cisplatin/ gemcitabine + other PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)

Subsequent-Line

- **Toripalimab-tpzi** (if disease progression on or after platinum-containing therapy)

Other Recommended Regimens:

First-Line^b

- Combination Therapy
 - Cisplatin/5-FU
 - Cisplatin or carboplatin/ docetaxel or paclitaxel
 - Carboplatin/ cetuximab
 - Gemcitabine/ carboplatin
- Single Agents
 - Cisplatin
 - Carboplatin
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - 5-FU
 - Methotrexate
 - Gemcitabine
 - Capecitabine

Subsequent-Line

- Immunotherapy
 - Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)
 - Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)

Useful in Certain Circumstances:

Subsequent-Line

- Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])

^aThe recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer.

^bIf not previously used, these regimens may be considered in subsequent-line therapy as other recommended regimens.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

	<i>Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</i>
--	--

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

11.3.1. Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy – nie otrzymano odpowiedzi.

11.3.2. Opinie organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Fundacja EuropaColon Polska
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Choroby przewodu pokarmowego z naciskiem na nowotwory przewodu pokarmowego z naciskiem na poprawę profilaktyki tych chorób oraz wsparcie pacjentów w chorobie i dostęp do nowoczesnego leczenia.
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	Aktualnie jedyną osobą prowadzącą działalność jest Prezes Fundacji.
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Digestive Cancers Europe Pancreatic Cancer Europe World Pancreatic Cancer Cancer Patients Europe GI Cancers Alliance Global Colon Cancer Association Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej All Can Polska

Wpływ choroby na życie u pacjentów z rakiem nosogardła

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak rak nosogardła 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).	Początkowe objawy raka nosogardła wskazują już na zaawansowaną chorobę. Jednak ze względu na lokalizację czynności onkologicznej w tym przypadku jest dość ograniczona. Powiększone węzły chłonne nie są dla osoby zdrowej sygnałem pilnego działania. Jest to też bardzo rzadki nowotwór, dlatego rozpoczęcie diagnozy opóźnia się. Nawet takie objawy jak np. zatłakany nos, bóle głowy, czy gorszy słuch jako mało specyficzne nie są powodem do podniesienia stanu alarmowego. Jednak, gdy mamy już do czynienia z właściwą diagnozą i objawami takimi jak np. zapaleniem ucha środkowego, upośledzeniem słuchu, podwójne widzenie i zez zbieżny, opadanie powieki czy unieruchomienie gałki ocznej i ślepotą. To są to już objawy na tyle obciążające możliwość normalnego funkcjonowania pacjentów, że wykonywanie przez nich dotychczasowych funkcji społecznych a w dalszej konsekwencji życiowych jest wręcz niemożliwe. Zatem niewątpliwie pacjenci Ci poza leczeniem, wymagają opieki psychologa, gdyż tak drastyczna zmiana i brak samodzielności powoduje ogromne obciążenie dla dotychczasowego prawidłowego funkcjonowania jak i dla życia emocjonalnego pacjentów.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętą jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	W Polsce na raka nosogardzieli częściej chorują mężczyźni (rok 2021 KRN 144 mężczyźni 44 kobiety). Rocznie umiera niemal 57% pacjentów. Na raka nosogardzieli chorują ludzie młodzi około 20. roku życia lub powyżej 40.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Brak wiedzy w tym obszarze, natomiast na pewno największym wyzwaniem dla tych chorych jest konieczność zorganizowania opieki nad pacjentem i pomocy w codziennym funkcjonowaniu. Dużym wyzwaniem jest potrzeba, w stosunkowo krótkim czasie

		zaadresowanie, skutków pojawienia się przerzutów odległych do płuc, kości i wątroby.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z rakiem nosogardła (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	W przypadku raka nosogardła dużym problemem jest gwałtowność rozwoju tej choroby od słabych podejrzeń, że coś jest nie tak, wymagająca diagnostyką, poprzez konfrontację z trudną diagnozą i bardzo ograniczonymi możliwościami leczenia. Zabieg chirurgiczny czy radioterapia są dostępne dla wąskiej grupy pacjentów ze względu na późne rozpoznanie choroby. Leczenie chemioterapią też nie jest wystarczająco skuteczne. Zatem dla tych pacjentów na pewno niezbędna jest opieka psychologa i w dużym stopniu wsparcie żywieniowe, które powinno być ustalane indywidualnie z konkretnym pacjentem w ramach jego potrzeb.

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).	Uciążliwe leczenie, jeśli możliwe do zastosowania, toksyczna chemioterapia, do zastosowania w szpitalu.
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).	Niewielka. A wręcz pogarszająca już dotkliwe aspekty choroby.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Niewielkie. Dlatego każda nowa terapia jest absolutnie wręcz niezbędna dla pacjentów z tym rakiem.
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).	j. w.
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Leczenie z bardzo wysoką toksycznością. Potrzebne jest intensywne leczenie wspomagające i zapewnienie właściwego żywienia.

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 Loqtorzi (toripalimab)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Loqtorzi, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Z dostępnych danych wynika iż dotychczas 1 na 5. pacjentów leczonych samą chemioterapią przeżywa rok bez progresji, a u połowy dochodzi do przerzutów odległych. Zaś mediana całkowitego przeżycia to 29 miesięcy. W przypadku raka nosogardzieli nie było do tej pory NOWOCZESNEGO leczenia. Dlatego każdy nowy lek, który wydłuży czas do progresji i da szanse pacjentom na dłuższe życie jest jak najbardziej rekomendowany, aby był dostępny dla pacjentów. I takie jest też oczekiwanie wobec nowych terapii. Dane z trzyletniej obserwacji stosowania ocenianej terapii wykazały, że połączenie toripalimabu z chemioterapią znacząco zmniejszyło ryzyko zgonu o 37% i ryzyko progresji choroby o 48%, a 3-letni wskaźnik całkowitego przeżycia osiągnął 64,5%.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów.	Przede wszystkim większa skuteczność nowej terapii. Możliwość zarządzenia ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Poprawa jakości życia i zdrowia psychicznego.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: - 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.	Z tego o wiadomo dodanie toripalimabu do chemioterapii nie zwiększyło częstości występowania poważnych efektów niepożądanych, ani występowania śmiertelnych zdarzeń niepożądanych. Ważne, że działaniami, które wystąpiły, można było w łatwy sposób zarządzić i nie były one zbyt uciążliwe dla pacjentów.

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Loqtorzi (toripalimab)

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

Brak znajomości pacjentów przyjmujących nową terapię

Dodatkowe informacje

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

Wpływ choroby na życie u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak rak płaskonabłonkowy 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, niepokoje, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Sądzę, że warto podać tu przykład jednego z byłych ministrów sprawiedliwości, który zachorował na nowotwór złośliwy przełyku z przerzutami do żołądka. Jego zmagania z objawami choroby mogliśmy obserwować w medialnych doniesieniach i być może właśnie dzięki temu wielu Polaków mogło sobie uświadomić na czym polega życie z tą chorobą. Warto podkreślić, że nie jest to zapewne reprezentatywny przykład polskiego pacjenta ponieważ w tym konkretnym przypadku w grę wchodziło również leczenie za granicą (finansowane prawdopodobnie z prywatnych środków finansowych, zatem nie dostępnych dla wszystkich polskich pacjentów). Istotne jest jednak, że mogliśmy obserwować pojawiające się objawy samej choroby (znacząca utrata masy ciała, niezdolność do pracy, zmęczenie, "Bóle były tak silne, że nie mogłem spać", zaburzenie połykania (dysfagia), bolesne połykanie, kaszel, chrypka, bóle żołądkowe). Pacjenci z pewnością potrzebują wsparcia psychologa ponieważ rokowania pacjentów są bardzo poważne. Jeśli w momencie diagnozy pacjent ma przerzuty regionalne to 5-letnie przeżycia wynoszą około 27% jednak, gdy mowa o przerzutach odległych wówczas mówimy o 6% 5-letnich przeżyć. Niestety w Polsce wciąż zbyt późno rozpoznajemy raka przełyku. Aż 72% pacjentów momencie diagnozy ma raka z regionalnymi lub odległymi przerzutami.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Zdecydowanie większość chorujących to mężczyźni 1046 (2021 KRN), a tylko 324 to kobiety. Jednocześnie rocznie umiera na tego raka prawie 1500 pacjentów.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Każda choroba nowotworowa jeśli pacjent cierpi na inne schorzenia jest dużym wyzwaniem ponieważ niejednokrotnie wymaga np. specjalnie przygotowanego dziennego jadłospisu bowiem zalecenie dietetyczne mogą się nawzajem wykluczać.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	W ośrodkach specjalistycznych leczących raka przełyku niewątpliwie dostęp do rehabilitacji jest łatwiej dostępny natomiast poza takimi ośrodkami dostępność może być ograniczona i pacjenci mogą mieć kłopot z powrotem do zdrowia. Oczywiście wszystko zależy od tego czy była szansa na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, czy choroba była zaawansowana na tyle, operacja była niemożliwa. Dużym wyzwaniem jest leczenie żywieniowe i znów podobnie w tym przypadku wszystko zależy od stopnia zaawansowania choroby. Ale niedożywienie jest jednym z objawów raka przełyku i brak zaadresowania tego problemu od razu może doprowadzić do sytuacji, gdy pacjenci umierają nie z powodu samego raka, a z powodu niedożywienia.

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).	Pozwolę sobie podać link do raportu: https://europacolonpolska.pl/wp-content/uploads/2023/05/GI_raport_updated.pdf, na którego 49 stronie podane są szczegółowe zestawienia terapii. Natomiast na pewno bardzo ważną możliwością dla pacjentów jest korzystanie z chemioterapii w warunkach domowych. Dzięki temu redukujemy konieczność hospitalizacji. Również możliwe jest podawanie leków w trybie jednodniowym bez konieczności pobytu w szpitalu.

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.	Wybór sposobu leczenia zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania choroby. Istotny jest również ogólny stan pacjenta. Tak jak wcześniej było wspomniane w przypadku niedożywionego pacjenta w momencie przyjęcia go na oddział najpierw musimy przygotować go do przejścia przez leczenie. I to zarówno przed operacją jak i chemioterapią. Coraz częściej przygotowuje się pacjentów w ramach prehabilitacji. Choć to wciąż mało powszechny sposób opieki nad pacjentem. W przypadku nieoperacyjnego raka przełyku można zastosować terapie skojarzoną chemio- i radioterapię, immunoterapię. Do dyspozycji lekarze mają również brachyterapię, laseroterapię, elektrokoagulację, mechaniczne poszerzanie światła przełyku, teleradioterapię czy założenie stentu. Te wszystkie metody mają służyć poprawie jakości życia pacjentów oraz wydłużeniu czasu do progresji. Niestety jednak żadna z nich nie jest terapią i intencją wyleczenia. Dlatego nowe opcje terapeutyczne są bardzo ważne dla pacjentów by wydłużyć ich życie.
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).	Niestety w przypadku raka przełyku obciążenie leczeniem jest na tyle obciążające, że w zasadzie pacjenci są wyłączeni z normalnego funkcjonowania. Proces powrotu do zdrowia (o ile jest to wczesne stadium choroby) lub utrzymania odpowiedniej jakości życia staje się bardzo dużym wyzwaniem dla osób i rodzin dotkniętych tą chorobą.
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).	-

Oczekiwanie dotyczące ocenianej technologii medycznej Loqtorzi (toripalimab)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Loqtorzi, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Ze względu na fakt, że nowotwory przewodu pokarmowego są późno rozpoznawane, a co za tym idzie większość z nich nie ma szans na wyleczenie, to pomijając fakt, iż warto byłoby większy nacisk położyć na profilaktykę raka przełyku, to pacjenci liczą na nowe terapie, które pomogą im wyleczyć ten nowotwór, a przynajmniej wydłużyć czas wolny od progresji. A takie wydaje się dawać nowa terapia Loqtorzi.
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów.	Produkt Loqtorzi w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. To co istotne, to możliwość leczenia produktem Loqtorzi w 1. linii leczenia, co daje szansę na wydłużenie czasu do progresji. Dodatkowo działania niepożądane mogą być zaadresowane wcześniej przy odpowiednim zarządzaniu i wcześniejszym przygotowaniu pacjenta do wystąpienia takiego ryzyka.
3.	Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie: • 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.);	Na tym etapie znajomości leku wydaje się, że najważniejszym oczekiwaniem pacjentów i ich rodzin jest wydłużenie czasu wolnego od progresji. Pacjenci są w stanie zaakceptować wiele działań niepożądanych dla skuteczności leku. A fakt przebadania leku i poznania jego działań niepożądanych daje szansę na właściwe nimi zarządzanie dla bezpieczeństwa pacjentów.

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	Innych obaw niewymienionych powyżej.	

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Loqtorzi (toripalimab)

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

Brak znajomości pacjentów przyjmujących nową terapię.

Dodatkowe informacje

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

W przypadku raka przełyku sugeruję zapoznanie się z publikacją „Aktualna sytuacja pacjentów z nowotworami układu pokarmowego w Polsce” umieszczoną pod linkiem:

https://europacolnpolska.pl/wp-content/uploads/2023/05/GI_raport_updated.pdf

Analiza została zaprezentowana w marcu 2023 roku jeszcze przed refundacją immunoterapii, ale nie ma w niej na pewno terapii ocenianych w aktualnym raporcie. Świadczy to o tym, że, co bardzo cieszy, pojawiają się nowe terapie w nowotworach przewodu pokarmowego, ale też jak widać, Polscy pacjenci mogą spodziewać się dostępności nowych terapii w zdecydowanie krótszym czasie niż to bywało w latach ubiegłych.

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

Tabela 28. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących toripalimabu we wskazaniu: nawrotowy lub przerzutowy rak nosogardła

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NCT04073784 An Open-Label, Single Center, Nonrandomized, Phase 1 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Gemcitabine Combined With Apatinib and Toripalimab in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma	I	? (nieznany)		08.06.2019	01.04.2022	01.04.2024	41	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04073784?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=2&tab=table	bd
NCT03581786 A Phase III, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double-Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer	III	? z wynikami	1	18.10.2018	30.05.2020	30.10.2022	289	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=1&tab=table	bd
NCT05340491 Chemoradiotherapy Combined With Programmed Death 1 Antibody in Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter, Open-label, Randomised, Controlled, Phase III Trial	III	rekrutuje		01.04.2022	12.2024	12.2027	212	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05340491?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=5	bd
NCT04376866 Toripalimab in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy for Local-regional Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: a Phase 3,	III	rekrutuje	1	28.06.2020	04.2023	04.2028	204	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04376866?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=6	bd

Multicentre, Randomised Controlled Trial									
NCT06457503 Single-Arm Study of Toripalimab in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Recurrent Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Systemic Treatment Naïve Participants	IV	jeszcze nie rekrutuje	1	09.2024	12.2027	12.2027	100	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=5&tab=table	bd
NCT04955886 Efficacy and Safety of Surufatinib Combined With Toripalimab in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma : a Prospective, Single Arm and Multicenter Trial	II	?	kolejna	08.2021	08.2022	08.2023	14	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04955886?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=6&tab=table	bd
NCT04992988 Concurrent Chemoradiotherapy With Toripalimab for Local-regional Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: a Prospective, Single-arm, Phase II Trial	II	?	1	28.06.2020	06.2022	06.2022	40	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04992988?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=9	4 publikacje z lat 2001-2020 Lista publikacji
NCT04405622 Toripalimab Combined With Gemcitabine in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma	II	Jeszcze nie rekrutuje	1	30.05.2020	03.2023	05.2023	21	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04405622?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=7	bd

NCT05484375 Capecitabine Plus Toripalimab Maintenance Therapy in Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma After First-line Gemcitabine/Cisplatin Plus Toripalimab Treatment: a Single Arm, Open Label, Multicenter, Phase II Clinical Study	II	Jeszcze nie rekrutuje	2	09.2022	09.2027	09.2029	40	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05484375?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=3&tab=table	bd
NCT04996758 An Open-Label, Phase II Study of Toripalimab and Anlotinib Combination Treatment in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma After Failure of at Least One Line of Platinum-Based Chemotherapy (TORAL)	II	Jeszcze nie rekrutuje	kolejna	30.10.2021	30.09.2023	10.2026	40	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996758?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=4&tab=table	bd
NCT04398056 Chemotherapy Plus Subsequent Loco-regional Radiotherapy Combined With Toripalimab for the de Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: a Single Center, Phase II Clinical Trial.	II	?	1?	01.04.2019	01.07.2022	01.07.2024	22	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398056?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=9&tab=table	bd
NCT06472713 A Prospective, Single-arm Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection Combined With PD-1 Blockade in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma	II	Jeszcze nie rekrutuje	kolejne	01.07.2024	31.10.2025	30.09.2027	32	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06472713?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=8&tab=table	bd

NCT05869227 The Efficacy and Safety of Maintenance Therapy With Toripalimab Combined With Capecitabine/Placebo for Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma:Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Clinical Study	III	rekrutuje	bd	28.04.2023	28.04.2026	28.04.2029	166	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05869227?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=10&tab=table	bd
NCT04517214 Phase II Study of Comparing Toripalimab Combined With GP Regimen Chemotherapy Versus GP Regimen Chemotherapy for Primary Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma	II	rekrutuje	1	01.11.2020	31.12.2024	31.12.2026	126	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04517214?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=11&tab=table	bd
NCT06323239 Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and Low-dose Radiotherapy (LDRT) Combined With Programmed Death 1 (PD-1) Antibody and Chemotherapy in Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Prospective, Single-arm, Phase II Clinical Trial	II	rekrutuje	1	15.07.2024	01.07.2026	01.07.2028	148	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06323239?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=12&tab=table	bd
NCT04453813 A Multicenter Randomized Clinical Phase 3 Trial of Toripalimab Plus Concurrent Chemo-radiotherapy vs Concurrent Chemo-radiotherapy Alone for Unresectable Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma	III	rekrutuje	1?	03.07.2020	07.2025	07.2025	226	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04453813?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=16	bd

NCT06509009 Nimotuzumab Combined With Toripalimab/Gemcitabine/Cisplatin as First-line Therapy in Patients With Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: a Prospective, Single-arm, Phase II Clinical Study	II	Jeszcze nie rekrutuje	1	30.08.2024	30.05.2026	30.05.2027	30	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06509009?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=13&tab=table	bd
NCT03854838 A Single Center , Single Arm Phase I/II Clinical Trial of Intensity-modulated Radiotherapy Combined With Toripalimab in the Treating of Unresectable Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma.	II	?	1?	01.05.2019	01.02.2021	01.02.2023	25	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03854838?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=20	Hua 2021
NCT03930498 PD-1 Antibody Combined With Chemotherapy in High-risk Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: a Prospective, Open, Single-arm Phase II Clinical Trial	II	rekrutuje	1	01.03.2020	12.2023	12.2025	68	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930498?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=15	bd
NCT03907826 PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy vs. Chemoradiotherapy in Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma Patients: a Multicenter, Randomised Controlled, Phase III Clinical Trial	III	rekrutuje	1	01.03.2020	12.2024	12.2027	212	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03907826?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=17	bd
NCT06259721 Efficacy and Safety of Anti-PD1 Monoclonal Antibody Combined With Nimotuzumab and Capecitabine in Patients With First-line Platinum-resistant Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Single-arm,	II	rekrutuje	2	10.02.2024	09.02.2026	09.08.2026	22	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06259721?cond=NPC%20metastatic&intr=Toripalimab&rank=14	bd

Open-label, Multi-center Phase II Clinical Trial									
NCT06228079 Adjuvant Therapy Versus Endoscopic Surgery Alone in Early-stage Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Randomized Controlled Trial	III	rekrutuje	2	25.06.2024	30.06.2028	30.06.2028	176	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06228079?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=3	brak
NCT06235203 Neoadjuvant-Adjuvant Versus Adjuvant-Only Therapy Combined With Endoscopic Surgery in Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Randomized Controlled Trial	III	rekrutuje	2	01.05.2024	30.06.2027	30.06.2027	154	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06235203?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=4	brak
NCT04778956 Toripalimab Plus Surgery vs Surgery Alone for Resectable Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: a Prospective, Parallel, Multicenter, Phase III, Randomized Clinical Trial	III	rekrutuje	nieokreślona	03.03.2021	03.03.2025	03.03.2033	218	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04778956?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=13	Brak
NCT05877872 Reduced-target Resection Compared With Full-target Resection After Induction Chemotherapy in Resectable Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: a Multicentre, Randomised, Open-label, Phase 3 Trial	III	rekrutuje	2?	20.05.2023	30.03.2029	30.03.2029	424	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877872?cond=NPC%20recurrent&intr=Toripalimab&rank=21	brak

bd – brak danych, ? – status niezany,

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 08.10.2024/ 08.11.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Loqtorzi w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

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"	2 232 383
#2	toripalimab OR JS001 OR TAB001	415
#3	„Loqtorzi”	3
#4	(gemcitabine and cisplatin combination therapy) OR (in combination with gemcitabine and cisplatin) OR (gemcitabine and cisplatin chemotherapy) OR (GP chemotherapy)	20 453
#5	nasopharyngeal carcinoma OR NPC	32 528
#6	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND #5	10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Loqtorzi w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

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"	1 855 479
#2	Toripalimab OR JS001 OR TAB001	248
#3	„Loqtorzi”	-
#4	(gemcitabine and cisplatin combination therapy) OR (in combination with gemcitabine and cisplatin) OR (gemcitabine and cisplatin chemotherapy) OR (GP chemotherapy)	3 168
#5	nasopharyngeal carcinoma OR NPC	2 314
#6	#1 AND #2 AND #4 AND #5	31

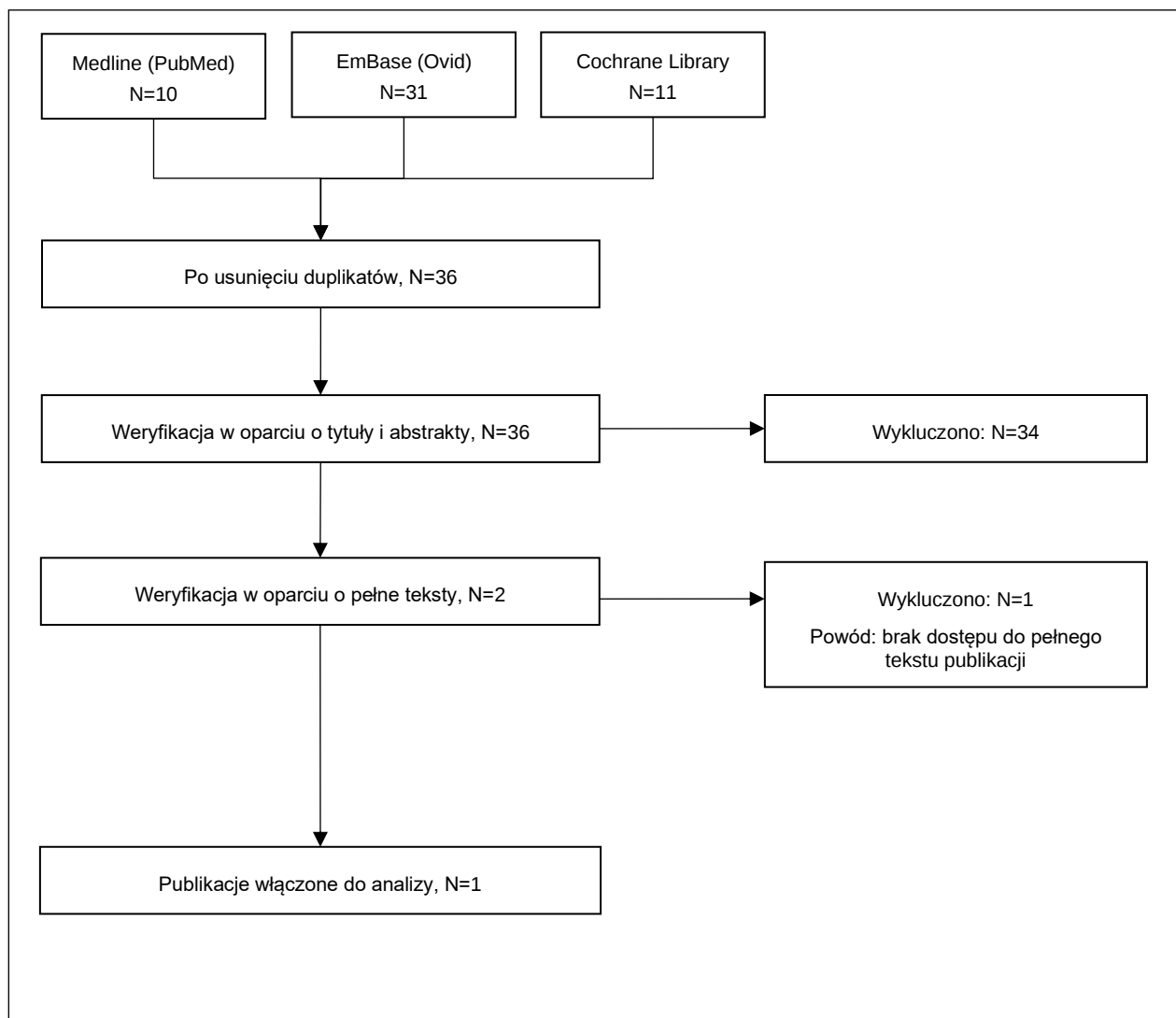
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Loqtorzi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af	2 284 769
#2	randomized controlled trial.af	1 111 890
#3	controlled clinical trial.af	435 911
#4	placebo.af	473 265
#5	clinical trials.af	534 209
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2 941 328
#7	(Toripalimab or JS001 or TAB001).af	2 260
#8	Loqtorzi.af	8
#9	7 or 8	2 260
#10	(gemcitabine and cisplatin combination therapy) OR (in combination with gemcitabine and cisplatin) OR (gemcitabine and cisplatin chemotherapy) OR (GP chemotherapy).af	858
#11	(nasopharyngeal carcinoma OR NPC).af	31 467
#12	6 and 9 and 10 and 11	11

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Loqtorzi

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

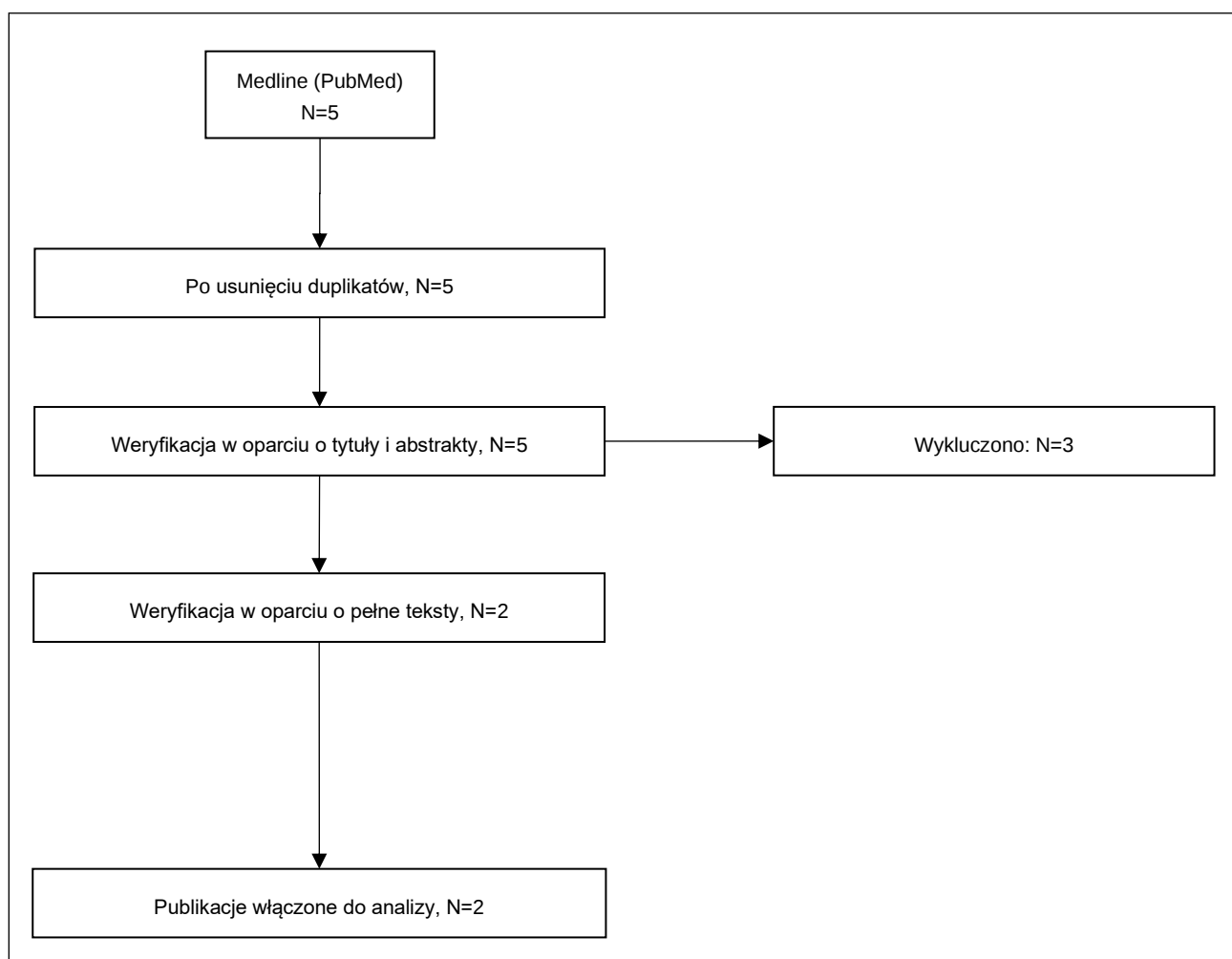
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Loqtorzi [data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 873 370
#2	(Loqtorzi) OR (toripalimab) Toripalimab OR JS001 OR TAB001	408
#3	(gemcitabine and cisplatin combination therapy) OR (in combination with gemcitabine and cisplatin) OR (gemcitabine and cisplatin chemotherapy) OR (GP chemotherapy)	20 420
#4	nasopharyngeal carcinoma OR NPC	32 474
#5	(#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Loqtorzi

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT