



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

Loqtorzi (toripalimab)

we wskazaniu:

**w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w leczeniu
pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów
z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź
przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.33

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.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	23
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	24
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	24
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	25
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	27
4.1 Szacowanie wielkości populacji	27
4.1.1. Opis metodyki.....	27
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	28
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	28
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	29
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	29
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
5.3 Opis badań	30
5.4 Kryteria populacji docelowej.....	32

5.5	Ocena jakości badań.....	37
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	37
5.5.2.	Opis komparatora.....	37
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	37
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	38
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	38
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	39
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	39
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	40
6.1	Ocena skuteczności klinicznej.....	40
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	42
6.3	Podsumowanie siły interwencji.....	50
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	53
7.1	Dane wejściowe do modelu.....	53
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	53
7.2.1.	Założenia.....	53
7.2.2.	Dane wejściowe.....	53
7.2.3.	Wyniki.....	54
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	55
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	56
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	58
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	58
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	58
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	58
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego.....	58
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	58
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	58
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	59
9.1.	Populacja docelowa.....	59
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	59
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne.....	59
10.	PIŚMIENNICTWO.....	60
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	63
11.1.	Fragmenty EPAR.....	63
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	64
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	66
11.3.1	Opinie ekspertów klinicznych.....	66
11.3.2	Opinie organizacji pacjenckich.....	67

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	75
11.5. Strategie wyszukiwania	82
11.6. Diagram selekcji publikacji	83
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA	83
11.8. Diagram selekcji analiz HTA	84

WYKAZ SKRÓTÓW

ADA	przeciwciała przeciwekowe (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
ALP	fosfataza zasadowa (alkaliczna)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ASR	współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. <i>age standardized ratio</i>)
BIRC	niezależna zaślepiona komisja oceniająca (ang. <i>blinded independent review committee</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
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>)
DSUR	Raport o bezpieczeństwie stosowania produktów w trakcie opracowywania (ang. <i>development safety update report</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire</i>
EORTC QLQ-OES18	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module</i>
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	Górna granica normy
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papillomavirus</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
irAE	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune related adverse event</i>)
irRECIST	(ang. <i>immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
IRRs	Reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-related reactions</i>)

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
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>)
OSCC/ ESCC	płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophagus/esophageal squamous cell carcinoma</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD-L1, PD-L2	ligandy dla receptora programowanej śmierci
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PT	Czas protrombinowy
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>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane ze zdrowiem (ang. <i>treatment related adverse event</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

PODSUMOWANIE

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - cisplatyna
 - oksaliplatyna
 - paklitaksel
 - fluorouracyl
 - kapecytabina
 - niwolumab
 - ipilimumab
 - Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii w warunkach polskich przyjęto: niwolumab w skojarzeniu z chemioterapię opartą o pochodną platyny (cisplatyna/ oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl/ kapecytabina).
1. Siła interwencji (toripalimab + cisplatyna z paklitakselem vs. placebo + cisplatyna z paklitakselem)
 - Skuteczność:
 - Mediana OS wyniosła 17,7 miesiąca w grupie toripalimabu z CHT vs. 12,9 miesiąca w grupie placebo z CHT
 - Mediana PFS: 5,7 miesiąca vs. 5,5 miesiąca
 - Wskaźnik ORR: 69,3% vs. 52,1%
 - Mediana DOR: 5,6 miesiąca vs. 4,2 miesiąca
 - TTR: 1,4 miesiąca vs. 1,4 miesiąca
 - DCR: 89,1 % vs. 82,1 %
 - Bezpieczeństwo (terapia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią, badania JUPITER-02 i -06):
 - Najczęstsze TRAE: cytopenie, nudności, wymioty, zmęczenie, zmniejszony apetyt, wysypka i nieprawidłowości w testach czynności wątroby,
 - TRAE ≥ 3 . stopnia: 45,4% vs. 38,7%
 - irAE: 33,5%
 - Zgony: 6,7% vs. 6,0%
 - Dla badania JUPITER-06:
 - TEAE prowadzące do zgonu: 8,6% vs. 8,2%
 - TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 14,0% vs. 8,2%;
 - SAE związane z leczeniem: 15,6% vs. 5,8%.
 2. Jakość dowodów naukowych:
 - Dwuramienne badanie III fazy JUPITER-06, ogólne ryzyko błędu: niskie wg narzędzia Cochrane RoB2.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: krótki horyzont czasowy oraz populacja badania – w całości rasy azjatyckiej.
 3. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 920 (650–1190).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 310 (270–350) osobo-lat.
 - Szacowana populacja w drugim roku (i w okresie stabilnym): 620 (540–690) osobo-lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

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

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.

Mechanizm działania toripalimabu jest podobny do mechanizmów działania innych substancji czynnych zalecanych przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, ponieważ przeciwciałami monoklonalnymi IgG4 są m.in. pembrolizumab czy niwolumab.

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 płaskonabłonkowy przełyku (ang. *oesophagus/esophageal squamous cell carcinoma*, OSCC/ ESCC) powstaje z komórek nabłonkowych wyściełających przełyk. Rak przełyku, zarówno płaskonabłonkowy, jak i gruczolakorak, nie jest powszechny w Europie - standaryzowany współczynnik ASR wynosi 3,3/100 000. W Europie częściej diagnozuje się gruczolakoraka, więc częstość występowania OSCC jest jeszcze niższa – 1,65/100 000. W Chinach rak przełyku występuje stosunkowo często – ASR równy jest 13,8 – a u większości pacjentów rozwija się płaskonabłonkowy rak przełyku (ok. 90%).

Główne czynniki ryzyka przy OSCC to spożycie alkoholu i palenie tytoniu, a także achalazja, zakażenie wirusem HPV, spożycie ługu (powodujące zwężenie przełyku), skleroterapia, sieci przełykowe (pajęczyny) spowodowane zespołem Plummera-Vinsona oraz napromienianie przełyku.

Chorują głównie mężczyźni (ok. 80% chorych), niemal wyłącznie po 40 r.ż. Według danych z Orpha.net choroba ujawnia się zazwyczaj między 50 a 70 r.ż., a jej przebieg jest bezobjawowy do momentu osiągnięcia zaawansowanego stadium. Zdecydowana większość nowotworów przełyku dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (90%). Choroba zostaje rozpoznana najczęściej już w stadium zaawansowanym (średni czas przeżycia to ok. kilka miesięcy), stąd też średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 5-10%.

Oceniana technologia nie została wymieniona w żadnym dokumencie wytycznych klinicznych – żadne z wytycznych nie zostały opublikowane po dacie rejestracji leku.

Polskie wytyczne wspominają jedynie, że w ramach chemioterapii paliatywnej w raku płaskonabłonkowym (z wyjątkiem terapii anty-HER2) stosuje się chemioterapię podobnie jak w przypadku gruczolakoraka (najczęściej cisplatynę z fluorouracylem). Wytyczne ESMO jako pierwszą linię leczenia zaawansowanego, nieleczzonego wcześniej OSCC rekomendują CHT opartą na schemacie platyny i fluoropirymidyny [siła zaleceń: II, A]. Kolejną opcją jest chemioterapia z pembrolizumabem, która największe korzyści przynosi pacjentom z PD-L1 CPS \geq 10 oraz niwolumab z CHT rekomendowany pacjentom z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% [I, A]. Dokument ASCO dotyczy leczenia zaawansowanego ESCC w zależności od wykrycia receptora HER2. Schematy leczenia pokrywają się z tymi z wytycznych ESMO. W przypadku dodatniego HER2 i PD-L1 CPS $>$ 10 rekomenduje się stosowanie pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie [siła rekomendacji: wysoka]. W przypadku HER2 ujemnego ESCC i PD-L1 TPS \geq 1% rekomendowany jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i platynę albo niwolumab z ipilimumabem [silna rekomendacja].

Wytyczne NCCN wskazują na schematy oparte na fluoropirymidynie (fluorouracyl lub kapecytabina) z oksaliplatyną lub dodatkowo z niwolumabem (kategoria 1) albo pembrolizumabem (2A), a także cisplatyną zamiast oksaliplatyny w wyżej wymienionych opcjach oraz połączenie niwolumabu z ipilimumabem (w przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego).

Schematem powtarzającym się w zaleceniach wyszukanych dokumentów wytycznych jest chemioterapia oparta na fluoropirymidynie (fluorouracyl albo kapecytabina) i platynie (oksalipatyna albo cisplatyna) w skojarzeniu z pembrolizumabem albo niwolumabem.

Produkt leczniczy Loqtorzi i substancja czynna toripalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje oceniane przez AOTMiT we wskazaniu: nieoperacyjny zaawansowany, nawrotowy bądź przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku, tj. tislelizumab, niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab, karboplatyna, paklitaksel, oksaliplatyna, kapecytabina. Tislelizumab, we wskazaniu nieco innym niż oceniany w niniejszym wniosku, był przedmiotem oceny w ramach utworzenia wykazu listy leków o wysokim stopniu innowacyjności (TLI), jednak ostatecznie nie znalazł się on na tej liście. Niwolumab oceniany dwukrotnie w roku 2022 i 2023 otrzymał pozytywną ocenę i rekomendację refundacji warunkowaną finansowo, w ramach programu lekowego oraz w skojarzeniu z CHT (opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny). Jedynie skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem uzyskało negatywną rekomendację Prezesa Agencji na zaproponowanych warunkach finansowych. Pembrolizumab również otrzymał pozytywną opinię Rady i rekomendację Prezesa warunkowaną finansowo. Karboplatyna, paklitaksel, oksaliplatyna i kapecytabina były przedmiotem oceny Rady Przejrzystości w zakresie wskazań innych niż ujęte w ChPL i wszystkie otrzymały pozytywną opinię.

Analiza powyższych opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce oraz substancji czynnych zalecanych przez wytyczne kliniczne wskazuje, że niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o platynę i fluoropirymidynę jest najlepszą opcją dla pacjentów ze wskazaniem zgodnym z rejestracją dla produktu leczniczego Loqtorzi (toripalimab). Skojarzenie chemioterapii z immunoterapią rekomendowane jest wg wytycznych ESMO pacjentom z PD-L1 CPS \geq 10 (pembrolizumab) albo pacjentom z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% (niwolumab), przy czym warto zauważyć, że wytyczne NCCN wskazują na niwolumab z siłą zaleceń wyższą niż dla pembrolizumabu.

Szacowane przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosły 2,57, a w przypadku wybranego komparatora (niwolumabu) 2,33. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora wyniosły 0,24, co stanowi ok. 3% zyskanych lat życia w stosunku do przeżycia populacji generalnej.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków płaskonabłonkowego raka przełyku w Polsce oszacowana została na 920 (650 – 1 190) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 5,7 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 8,2 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 310 (270 - 350) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 620 (540 – 690) 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 u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, oceniano w wielośrodkowym, dwuramiennym randomizowanym badaniu III fazy JUPITER-06. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki tego badania jest źle dobrany komparator oraz fakt, iż badana populacja w 100% była rasy azjatyckiej. Ograniczeniem danych do modelowania jest również brak zaraportowanych danych dotyczących jakości życia. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie skuteczności:

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu JUPITER-06 w niezależnej ocenie wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI: 14,6; 20,8) dla toripalimabu z CHT, a 12,9 miesiąca (95% CI: 11,6; 14,1) dla placebo z CHT; HR=0,72 (95% CI: 0,584; 0,882), p=0,0016.

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

Mediana PFS w grupie toripalimabu z chemioterapią wyniosła 5,7 miesiąca (95%CI: 5,6; 7,0) vs. 5,5 miesiąca (95% CI: 5,2; 5,6) w grupie placebo z CHT; HR=0,58 (95% CI: 0,461; 0,738), $p < 0,00001$. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w grupie toripalimabu wyniósł 69,3% (95% CI: 63,2; 74,9) i 52,1% (95% CI: 45,8; 58,4) w grupie kontrolnej – różnica wyniosła 17,2% (95% CI: 9,0; 25,4), $p < 0,0001$. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 89,1% w grupie interwencji vs. 82,1% w grupie komparatora. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie interwencji wyniosła 5,6 (95% CI: 4,4; 8,7) miesiąca vs. 4,2 (95% CI: 4,2; 4,4) miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była zbliżona w obu grupach: 1,4 (95% CI: 1,4; 1,5) miesiąca vs. 1,4 (95% CI: 1,4; 1,4) miesiąca.

Analizy OS i PFS w podgrupach wykazały wyniki podobne do tych z analizy pierwotnej za wyjątkiem analizy OS w podgrupie kobiet, dla których placebo wydaje się być korzystniejsze – prawdopodobnie ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń w tej grupie. W zakresie ekspresji PD-L1 nie wykazano różnic w efektywności leczenia – współczynnik HR szacowany zarówno dla OS i PFS we wszystkich podgrupach był mniejszy niż 1.

Podsumowanie 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 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-06 irAE dotyczyło 29,2% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku, a stopnia 3. i wyższego 8,2%.

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 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).

1.6 Ocena ekonomiczna

Szacowane koszty

Szacowany roczny koszt leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 672 tys. PLN, a szacowany roczny koszt komparatora, czyli niwolumabu, wybranego przez analityków jako najbardziej odpowiedniego w terapii alternatywnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 423 tys. PLN. Różnica w rocznych kosztach leczenia wynosi zatem ok. 250 tys. PLN. W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

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 wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi wyniesie ok. 538 tys. PLN, a w wariantcie maksymalnym ok. 806 tys. PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono danych liczbowych dotyczących analiz ekonomicznych.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informację, że brytyjski NICE nie podjął się wydania zaleceń dot. Loqtorzi (toripalimab) w ocenianym wskazaniu z uwagi na opóźnienia w składaniu dowodów przez Wnioskodawcę, a holenderski Zorginstituut zamieścił lek Loqtorzi na tzw. liście leków z blokadą dla leków drogich, co oznacza tymczasowe wyłączenie tego leku z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego ze względu na jego wysoką cenę.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 15 miesięcy w grupie interwencji i 13 miesięcy w grupie komparatora) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- 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.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: 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 i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 22,5% kobiet i 77,5% mężczyzn).

Niepewność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (920) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego:

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Roczny koszt terapii lekiem Loqtorzi oszacowano na ok. 672 tys. PLN.
- Ze względu na dostępność w Polsce refundowanego leczenia substancjami z tej samej grupy farmakoterapeutycznej o takim samym mechanizmie działania, oraz braku dostępnych wyników RCT porównujących te technologie, zdecydowano o przeprowadzeniu jedynie analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym nie szacowano efektów zdrowotnych.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- 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, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego 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	W skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. ICD-10: C.15 Nowotwory złośliwe przełyku (<i>Malignant neoplasm of oesophagus</i>) ICD-11: 2B70.1 Rak płaskonabłonkowy przełyku (<i>Squamous cel carcinoma of oesophagus</i>)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	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.
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 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.
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: 29.11.2024], EPAR Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Toripalimab 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. 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 receptorem PD-1 są m.in. pembrolizumab czy niwolumab. Substancja czynna niwolumab jest zarejestrowana w tym samym wskazaniu, ma podobny mechanizm działania oraz jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny, mannitol, polisorbitat 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 mięszzowych. 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 związanym 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 ,*
 - *śródmiaższową 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 (podejrzanie 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 paklitakselem, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Posiada również drugie wskazanie do stosowania 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.

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.

Mechanizm działania toripalimabu 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 czy niwolumab.

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: C15 Nowotwór złośliwy przełyku (*Malignant neoplasm of oesophagus*)

ICD-11: 2B70.1 Rak płaskonabłonkowy przełyku (*Squamous cell carcinoma of oesophagus*)

Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. *oesophagus/esophageal squamous cell carcinoma*, OSCC/ ESCC) powstaje z komórek nabłonkowych wyściełających przełyk. Rak przełyku, zarówno płaskonabłonkowy, jak i gruczolakorak, nie jest powszechny w Europie - standaryzowany współczynnik ASR wynosi 3,3/100 000. W Europie częściej diagnozuje się gruczolakoraka, więc częstość występowania OSCC jest jeszcze niższa – 1,65/100 000. W Chinach rak przełyku występuje stosunkowo często – ASR równy jest 13,8 – a u większości pacjentów rozwija się płaskonabłonkowy rak przełyku (ok. 90%).

Główne czynniki ryzyka przy OSCC to spożycie alkoholu i palenie tytoniu, a także achalazja, zakażenie wirusem HPV, spożycie roztworów zawierających ług (powodujące zwężenie przełyku), skleroterapia, sieci przełykowe (pajęczyny) spowodowane zespołem Plummera-Vinsona oraz napromienianie przełyku. Genetyczne przyczyny nie są znane, aczkolwiek 50% pacjentów z hiperkeratozą dłoni i podeszw, zaburzeniem dziedzicznym autosomalnym dominującym, ma raka przełyku w wieku 45 lat, a 95% populacji w wieku 55 lat.

Chorują głównie mężczyźni (ok. 80% chorych), niemal wyłącznie po 40 r.ż. Według danych z Orpha.net choroba ujawnia się zazwyczaj między 50 a 70 r.ż., a jej przebieg jest bezobjawowy do momentu osiągnięcia zaawansowanego stadium². Zdecydowana większość nowotworów przełyku dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (90%). Choroba zostaje rozpoznana najczęściej już w stadium zaawansowanym (średni czas przeżycia to ok. kilka miesięcy), stąd też średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 5-10%³.

W bliższym odcinku przełyku w 2/3 częściach najczęstszym nowotworem złośliwym jest rak płaskonabłonkowy, a w jego części dystalnej 1/3 części – gruczolakorak. Najczęstszymi objawami są: postępująca dysfagia (trudności w połykaniu) i utrata masy ciała. Diagnozę przeprowadza się za pomocą badania histopatologicznego najczęściej z wykorzystaniem endoskopii, następnie tomografii komputerowej i ultrasonografii endoskopowej w celu określenia stopnia zaawansowania. Leczenie w zależności od stadium różni się i zazwyczaj obejmuje zabieg chirurgiczny z chemioterapią (CHT) lub bez oraz napromienianie. Długoterminowe przeżycie jest niskie, z wyjątkiem pacjentów z chorobą miejscową.

W Europie do leczenia OSCC dopuszczono dwa przeciwciała blokujące PD-1: niwolumab i pembrolizumab. Niwolumab stosowany jest w skojarzeniu z CHT opartą na fluoropirymidynie i platynie oraz w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego OSCC z ekspresją PD-L1 w komórkach nowotworowych (TC) $\geq 1\%$. Pembrolizumab, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka przełyku HER2-ujemnego u pacjentów, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z łącznym wynikiem dodatnim (CPS) ≥ 10 .

Na przestrzeni ostatnich lat prowadzono badania nad zastosowaniem przeciwciał blokujących PD-1 w leczeniu OSCC, m.in. sintilimab, kamrelizumab, tislelizumab, toripalimab.

¹ Opracowano na podstawie EPAR Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.11.2024]

² <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/PL/Rakprzełyku-PLplAbs10950.pdf> [dostęp: 05.12.2024]

³ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3> [dostęp: 05.12.2024]

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.11.2024 r. i zaktualizowano w dniu 28.01.2025 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. 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 nie została wymieniona w żadnym dokumencie wytycznych klinicznych – żadne z wytycznych nie zostały opublikowane po dacie rejestracji leku.

Polskie wytyczne nie uwzględniają w opisywanym dokumencie wytycznych leczenia zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego ESCC, wspominają jedynie, że w ramach chemioterapii paliatywnej w raku płaskonabłonkowym (z wyjątkiem terapii anty-HER2) stosuje się chemioterapię podobnie jak w przypadku gruczolaka (najczęściej cisplatinę z fluorouracylem). Skuteczność CHT w raku płaskonabłonkowym jest mniejsza niż w gruczolaku, dlatego często optymalnym postępowaniem jest leczenie objawowe. W przypadku wystąpienia nawrotów nie opisano żadnego schematu postępowania – sugerowane są wizyty kontrolne co 3-6 miesięcy przez pierwsze 1-3 lata po leczeniu i postępowanie objawowe. W nawrotach choroby stosuje się chemioradioterapię, jeśli nie była wcześniej wykorzystana lub chemioterapię paliatywną.

Wytyczne ESMO jako pierwszą linię leczenia zaawansowanego, nieleczonego wcześniej OSCC rekomendują CHT opartą na schemacie platyny i fluoropirymidyny [siła zaleceń: II, A], a alternatywną opcją jest zredukowana dawka oksaliplatyny z kapecytabiną dla osób, które nie mogą przyjąć pełnej dawki [I, A]. Kolejną opcją jest chemioterapia z pembrolizumabem, która największe korzyści przynosi pacjentom z PD-L1 CPS \geq 10 [I, A; w przeciwieństwie do EMA, rejestracja FDA jest niezależna od ekspresji PD-L1]. Niwolumab z CHT jest rekomendowany pacjentom z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% [I, A]. Niwolumab-ipilimumab również można rozważyć, jednak należy mieć na uwadze niższy wskaźnik odpowiedzi radiologicznej i zwiększone ryzyko wczesnej progresji i zgonu u pacjentów leczonych bez CHT [I, B].

Dokument ASCO dotyczy leczenia zaawansowanego ESCC w zależności od wykrycia receptora HER2. Schematy leczenia pokrywają się z tymi z wytycznych ESMO. W przypadku dodatniego HER2 i PD-L1 CPS $>$ 10 rekomenduje się stosowanie pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie [siła rekomendacji: wysoka]. W przypadku HER2 ujemnego ESCC i PD-L1 TPS \geq 1% rekomendowany jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i platynę albo niwolumab z ipilimumabem [silna rekomendacja].

Wytyczne NCCN (z siłą rekomendacji 2A, jeśli nie zapisano inaczej) odnoszące się do nieresekcyjnego, zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego ESCC w pierwszej linii leczenia preferują oksaliplatynę niż cisplatinę z racji mniejszej toksyczności. Preferowanymi schematami leczenia są te, oparte na fluoropirymidynie (fluorouracyl lub kapecytabina) z oksaliplatyną lub dodatkowo z niwolumabem (kategoria 1) albo pembrolizumabem (2A), a także cisplatiną zamiast oksaliplatyny w wyżej wymienionych opcjach oraz połączenie niwolumabu z ipilimumabem (w przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego), a w przypadku guzów z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (dMMR) – niezależnie od statusu PD-L1 – pembrolizumab, dostarlimab-gxly, niwolumab i ipilimumab, czy też fluoropirymidyna z oksaliplatyną i niwolumabem albo pembrolizumabem.

Schematem powtarzającym się w zaleceniach wyszukanych dokumentów wytycznych jest chemioterapia oparta na fluoropirymidynie (fluorouracyl albo kapecytabina) i platynie (oksalipatyna albo cisplatylna) albo chemioterapia w skojarzeniu z niwolumabem albo pembrolizumabem.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku w dniu 29.01.2025 r. zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Loqtorzi i substancja czynna toripalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje oceniane przez AOTMiT we wskazaniu: nieoperacyjny zaawansowany, nawrotowy bądź przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku, tj. tislelizumab, niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab, karboplatyna, paklitaksel, oksaliplatyna oraz kapecytabina – kluczowe elementy stanowisk i rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: nieoperacyjny zaawansowany, nawrotowy bądź przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku (ICD-10: C.15) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
tislelizumab				
Wykaz TLI 2024	Wykaz TLI z dn. 15.03.2024 r.	Tevimbra (tislelizumab) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i> , OSCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	Link	Zakwalifikowany do oceny, jednak nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim stopniu innowacyjności.
niwolumab				
167/2021	SRP nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 r.	Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)” <u>Zarejestrowane wskazania Opdivo</u> Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i> , OSCC) OPDIVO (niwolumab) w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.	Link	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909991220501, • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN:05909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0, Niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie, <u>pod warunkiem</u> ograniczenia populacji do pacjentów w skali ECOG = 0-1. Rada Przejrzystości zwraca uwagę na potrzebę pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.” Uzasadnienie stanowiska: „Za refundacją niwolumabu przemawia skuteczność w zakresie OS, poprawa jakości życia, profil bezpieczeństwa porównywalny do obecnie refundowanych komparatorów, a także możliwość zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, wynikami z badania ATTRACTION 3 oraz wysokim wpływem na budżet, populacja powinna być ograniczona do pacjentów w skali ECOG = 0 -1.”
167/2021	RP AOTMiT nr 14/2022 z dn. 10 lutego 2022 r.	w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”	Link	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.”

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				<p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu (NIWO) u pacjentów z rakiem przełyku jest skuteczne w porównaniu z monoterapią taksanami (CHT), w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS). Zarówno w krótszym (17,6 mies.), jak i dłuższym (36,04 mies.) okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę terapii NIWO względem CHT w zakresie mediany OS (odpowiednio: 10,9 mies. vs 8,4 mies., HR=0,77, p=0,019; 10,9 mies. vs 8,5 mies., HR=0,79, p=0,0264). Należy podkreślić, że oprócz monoterapii taksanami (paklitaksel i docetaksel), jako komparator wskazano irynotekan, który jest substancją aktualnie refundowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej brak jest badań umożliwiających porównanie tych technologii, co stanowi główne ograniczenie wnioskowania z przedłożonego raportu wnioskodawcy (...) Niwolumab jest rekomendowany, przez wytyczne amerykańskie, w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku, jako leczenie preferowane (kategorii 1) u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG = 0-1 i z chorobą resztkową (NCCN 2021, ASCO 2021). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty i stanowisko Rady Przejrzystości, w tym również niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet uzasadnione jest pogłębienie zaproponowanego RSS oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.”</p>
144/2022	SRP nr 22/2023 z dnia 6 marca 2023 r.	<p>Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczołowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia). 	Link	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN 05909991220501, Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909991220518, <p>w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu stosowania Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Rada proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przełyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.”</p> <p>Głównym argumentem decyzji była udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab).</p>
144/2022	RP nr 22/2023 z dn. 14 marca 2023 r.	Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”	Link	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				<p>przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej</p> <p>• w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod pewnym warunkiem.”</p> <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z ipilimumabem (IPI) w I linii w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, na zaproponowanych warunkach finansowych.”</p>
pembrolizumab				
16/2022	SRP nr 36/2022 z dn. 25 kwietnia 2022 r.	Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”.	Link	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, na warunkach zaproponowanych przez Wnioskodawcę.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, <u>pod warunkiem</u> obniżenia ceny leku do pewnego poziomu. W związku ze zwiększonym ogólnym wolumenem sprzedaży, cena pembrolizumabu w pozostałych programach lekowych powinna być obniżona do poziomu wskazanego powyżej. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: 1. Do programu winni być włączani pacjenci, którzy wcześniej nie przeszli immunoterapii w tym wskazaniu. 2. W przypadku progresji choroby, należy zakończyć leczenie pembrolizumabem, bez konieczności wykonywania kolejnego badania obrazowego.”</p>
16/2022	RP nr 38/2022 z dn. 29 kwietnia 2022 r.	Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”.	Link	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				<p>lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, pod określonym warunkiem.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>„Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że dodanie pembrolizumabu (PEM) do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS) pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii (CHT).</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2.2022) jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku i PD-L1 CPS \geq 10.”</p>
ipilimumab				
144/2022	SRP nr 23/2023 z dn. 6 marca 2023 r.	Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”	Link	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN 05909990872442, • Yervoy, ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN 0590999087245, <p>w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, <u>pod warunkiem</u> obniżenia kosztu stosowania Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) do poziomu efektywności kosztowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Rada proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przełyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.”</p> <p>Głównym argumentem decyzji była udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab).</p>
144/2022	RP nr 23/2023 z dn. 14 marca 2023 r.	Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”	Link	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą \geq 1%, z wykorzystaniem substancji czynnej ipilimumab w połączeniu z niwolumabem w I linii w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, na zaproponowanych warunkach finansowych.”</p> <p>„(...) ewentualna refundacja Yervoy w schemacie z Opdivo w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka</p>

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				przelyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przelyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” byłaby możliwa pod warunkiem ograniczenia kosztów terapii do poziomu zapewniającego 100% opłacalność kosztową ocenianego schematu. Dodatkowo, Prezes w ślad za Radą Przejrzystości proponuje dodatkowo wprowadzić zapis w programie lekowym ograniczający stosowanie łączne Opdivo (niwolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w zaawansowanej nieoperacyjnej nawrotowej lub z przerzutami postaci płaskonabłonkowego raka przelyku dla populacji z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii.”
karboplatyna				
37/2023	ORP nr 97/2023 z dn. 15 maja 2023 r.	Karboplatyna we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj. wskazaniach dla kodów ICD-10: <ul style="list-style-type: none"> • C15 – nowotwór złośliwy przelyku; • C15.0 – szyjna część przelyku; • C15.1 – piersiowa część przelyku; • C15.2 – brzuszna część przelyku; • C15.3 – górna trzecia część przelyku; • C15.4 – środkowa trzecia część przelyku; • C15.5 – dolna trzecia część przelyku; • C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przelyku; • C15.9 – przelyk, umiejscowienie nieokreślone. 	Link	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną carboplatinum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wskazaniach dla kodów ICD-10: <ul style="list-style-type: none"> • C15 – nowotwór złośliwy przelyku; • C15.0 – szyjna część przelyku; • C15.1 – piersiowa część przelyku; • C15.2 – brzuszna część przelyku; • C15.3 – górna trzecia część przelyku; • C15.4 – środkowa trzecia część przelyku; • C15.5 – dolna trzecia część przelyku; • C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przelyku; • C15.9 – przelyk, umiejscowienie nieokreślone.” <p>„Główne argumenty decyzji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dostępne wytyczne kliniczne uznają karboplatynę w skojarzeniu z paklitaksemem za efektywną i bezpieczną terapię w nowotworach przelyku. 2. Oszczędności dla budżetu płatnika.”
paklitaksel				
36/2023	ORP nr 98/2023 z dnia 15 maja 2023 r.	Paklitaksel we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj. wskazaniach dla kodów ICD-10: <ul style="list-style-type: none"> • C15 – nowotwór złośliwy przelyku; • C15.0 – szyjna część przelyku; • C15.1 – piersiowa część przelyku; • C15.2 – brzuszna część przelyku; • C15.3 – górna trzecia część przelyku; • C15.4 – środkowa trzecia część przelyku; • C15.5 – dolna trzecia część przelyku; • C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przelyku; • C15.9 – przelyk, umiejscowienie nieokreślone. • C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu; • C21.0 – odbył, umiejscowienie nieokreślone; • C21.1 – kanał odbytu; • C21.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie odbytnicy, odbytu i kanału odbytu. 	Link	„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną paclitaxelum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wskazaniach dla kodów ICD-10: <ul style="list-style-type: none"> • C15 – nowotwór złośliwy przelyku; • C15.0 – szyjna część przelyku; • C15.1 – piersiowa część przelyku; • C15.2 – brzuszna część przelyku; • C15.3 – górna trzecia część przelyku; • C15.4 – środkowa trzecia część przelyku; • C15.5 – dolna trzecia część przelyku; • C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przelyku; • C15.9 – przelyk, umiejscowienie nieokreślone. • C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu;

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
				<ul style="list-style-type: none"> • C21.0 – odbył, umiejscowienie nieokreślone; • C21.1 – kanał odbytu; • C21.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie odbytnicy, odbytu i kanału odbytu.
oksalipłatyna				
44/2024	ORP nr 17/2024 z dn. 12 lutego 2024 r.	Oksalipłatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w leczeniu raka przełyku, raka dróg żółciowych oraz chłoniaków.	Link	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksalipłatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C15 nowotwór złośliwy przełyku;” <p>„Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ugruntowana praktyka kliniczna stosowania schematów chemioterapii zawierających oksalipłatynę w leczeniu raka przełyku, raka dróg żółciowych oraz chłoniaków; • przewidywany niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego”.
kapecytabina				
54/2024	ORP nr 28/2024 z dn. 26 lutego 2024.	Kapecytabina we wskazaniach pozarejestrycyjnych, m.in. nowotwór złośliwy przełyku (C15).	Link	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną capecytabinum w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach pozarejestrycyjnych: m.in. nowotwór złośliwy przełyku (C15).”</p> <p>Rada Przejrzystości argumentowała swoją decyzję przede wszystkim „ugruntowaną praktyką kliniczną stosowania schematów chemioterapii zawierających kapecytabinę w leczeniu nowotworów ujętych w projekcie załącznika C5.b do Listy refundacyjnej oraz brakiem istotnego wpływu na wydatki płatnika publicznego”.</p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie/wnioski:

Tislelizumab, we wskazaniu nieco innym niż oceniany w niniejszym wniosku, był przedmiotem oceny w ramach utworzenia wykazu listy leków o wysokim stopniu innowacyjności (TLI), jednak ostatecznie nie znalazł się on na tej liście.

Niwolumab był poddany ocenie AOTMiT dwukrotnie – w 2022 r. i 2023 r. W 2022 r. uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (SRP13/2022) i Prezesa Agencji (RP 14/2022) dotyczącą objęcia go refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem obniżenia kosztów terapii. W roku 2023 Rada Przejrzystości uznała za **zasadne** objęcie refundacją niwolumabu m.in. w leczeniu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (I linia leczenia) pod warunkiem obniżenia kosztów obu leków i ograniczenia populacji do tej z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii. Prezes Agencji w przypadku ocenianego wskazania wydał pozytywną rekomendację jedynie dla skojarzenia niwolumabu z chemioterapią pod określonym warunkiem, natomiast negatywną dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem na zaproponowanych warunkach finansowych.

Pembrolizumab oceniany był w 2022 r. we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” – Rada nie zgodziła się z zaproponowanymi warunkami finansowymi, jednak pod warunkiem obniżenia ceny leku i z uwagami do projektu programu lekowego wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji pembrolizumabu. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację pod określonym warunkiem.

Karboplatyna i paklitaksel były przedmiotem oceny Rady we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, m.in. ICD-10: C15 (C15.0-.5 i .8-.9) i w obu przypadkach otrzymały pozytywną ocenę Rady dotyczącą objęcia ich refundacją. Oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. m.in. w leczeniu raka przełyku również otrzymała pozytywną ocenę Rady w zakresie objęcia jej refundacją. Kapecytabina uzyskała pozytywną opinię Rady Przejrzystości dotyczącą refundacji tej substancji we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym m.in. w leczeniu nowotworów złośliwych przełyku.

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 paklitakselem;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - cisplatyna z fluorouracylem,
 - chemioterapia oparta o platynę (cisplatyna/ oksaliplatyna) i fluoropirymidynę (fluorouracyl/ kapecytabina),
 - chemioterapia (platyna, fluoropirymidyna) z pembrolizumabem,
 - chemioterapia (platyna, fluoropirymidyna) z niwolumabem,
 - niwolumab z ipilimumabem;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego:
 - niwolumab (B.58 – Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) w skojarzeniu z chemioterapią (opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny)
 - ipilimumab (B.58 – Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) w skojarzeniu z niwolumabem
- w ramach chemioterapii:
 - cisplatyna (załącznik C.11: dotyczy m.in. C15 – Nowotwór złośliwy przełyku)
 - paklitaksel (załącznik C47: dotyczy m.in. C15 – Nowotwór złośliwy przełyku)
 - fluorouracyl (załącznik C.26: dotyczy m.in. C15 – Nowotwór złośliwy przełyku)
 - oksaliplatyna (załącznik C.46.b: dotyczy m.in. C15 – Nowotwór złośliwy przełyku)
 - kapecytabina (załącznik C.5.b: dotyczy m.in. C15 – Nowotwór złośliwy przełyku w ramach leczenia uzupełniającego oraz leczenia choroby zaawansowanej)

UWAGI ANALITYKÓW:

Jako terapię komparatywną w warunkach polskich, dla produktu leczniczego Loqtorzi, wybrano terapię z wykorzystaniem niwolumabu, który jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach programu

lekowego. Dodatkowo zarówno oceniana technologia jak i wymieniona wyżej substancja charakteryzują się takim samym mechanizmem działania.

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 11.3.2. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Przedstawicielka Fundacji zwraca uwagę na fakt, iż pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym przełyku potrzebują wsparcia psychologa z uwagi na złe rokowania – choroba jest diagnozowana najczęściej w stadium zaawansowanym. Wg opinii stowarzyszenia „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 [https://europacolompokolonia.pl/wp-content/uploads/2023/05/GI_raport_updated.pdf, dostęp: 09.01.2025]. Niestety w Polsce wciąż zbyt późno rozpoznajemy raka przełyku. Aż 72% pacjentów momencie diagnozy ma raka z regionalnymi lub odległymi przerzutami.” Dodatkowo oceniono, że leczenie żywieniowe takich pacjentów jest dużym wyzwaniem – zwłaszcza, gdy pacjent cierpi na inne schorzenia. Obciążenie leczeniem oceniono na poważne - pacjenci są w zasadzie wyłączeni z normalnego funkcjonowania. W zakresie korzyści, jakich oczekują pacjenci od ocenianej technologii wymieniono m.in. fakt, iż jest dedykowana leczeniu I linii, „co daje szansę na wydłużenie czasu do progresji”, a dodatkowo wskazano, że „pacjenci są w stanie zaakceptować wiele działań niepożądanych dla skuteczności leku”.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Według danych z Orpha.net choroba ujawnia się zazwyczaj między 50 a 70 r.ż., a jej przebieg jest bezobjawowy do momentu osiągnięcia zaawansowanego stadium⁴. Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 5-10%⁵.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą (Tabela 3). W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji. Jako komparator wybrano produkt leczniczy Opdivo (niwolumab), dla którego dane kliniczne pochodzą z badania CheckMate 648⁶. Do analizy przyjęto następujące założenia:

- Śr. wieku pacjentów w badaniu dla interwencji wynosiła 63 lata, dla komparatora również 63 lata.
- Odsetek kobiet/mężczyzn dla interwencji: 16%/84%, dla komparatora 21%/79%.
- Mediana OS dla interwencji: 17,7 miesiąca (1,48 lat), dla komparatora 15,44 miesiąca (1,29 lat).

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 9,15. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii 6,58, a oszacowane utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora 6,82. Przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosły 2,57, a w przypadku komparatora 2,33 lat. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora wyniosły 0,24, co stanowi ok. 3% zyskanych lat życia w stosunku do przeżycia populacji generalnej.

Tabela 3. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

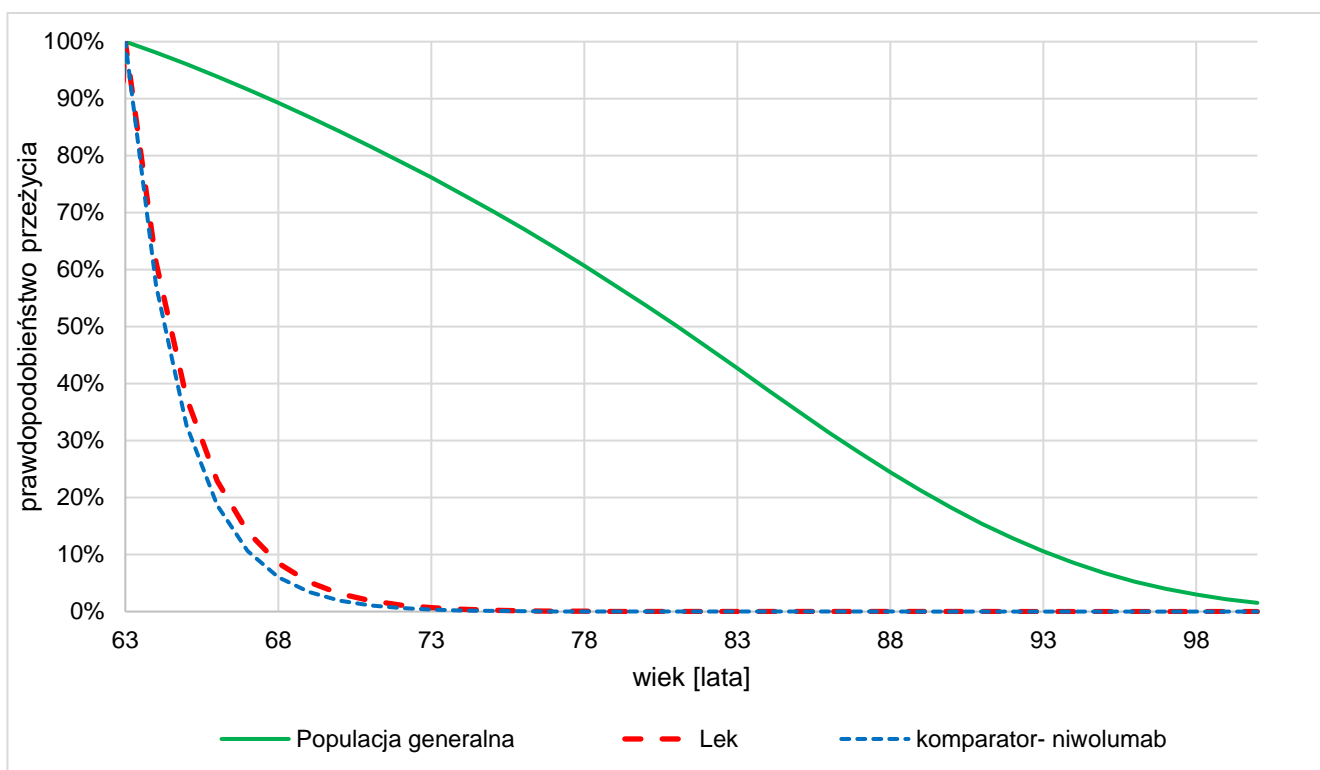
Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	9,15	2,57	2,33
Utracone lata życia związane z chorobą	-	6,58	6,82
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,24	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	3%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁴ <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/PL/Rakprzełyku-PLplAbs10950.pdf> [dostęp: 05.12.2024]

⁵ Interna Szczeklika, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3> [dostęp: 05.12.2024]

⁶ ChcekMate648 (NCT 03143153); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03143153?tab=results> [dostęp: 13.02.2025]



Rysunek 1 Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i wybranego komparatora

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak płaskonabłonkowy przełyku (OSCC/ ESCC, ang. *oesophagus/esophageal squamous cell carcinoma*) powstaje z komórek nabłonkowych wyściełających przełyk. Rak przełyku, zarówno płaskonabłonkowy, jak i gruczolakorak, nie jest powszechny w Europie - standaryzowany współczynnik ASR wynosi 3,3/100 000. W Europie częściej diagnozuje się gruczolakoraka, więc częstość występowania OSCC jest jeszcze niższa – 1,65/100 000. W Chinach rak przełyku występuje stosunkowo często – ASR równy jest 13,8 – a u większości pacjentów rozwija się płaskonabłonkowy rak przełyku (ok. 90%).

Główne czynniki ryzyka przy OSCC to spożycie alkoholu i palenie tytoniu, a także achalazja, zakażenie wirusem HPV, spożycie roztworów zawierających ług (powodujące zwężenie przełyku), skleroterapia, sieci przełykowe (pajęczyny) spowodowane zespołem Plummera-Vinsona oraz napromienianie przełyku.

Chorują głównie mężczyźni (ok. 80% chorych), niemal wyłącznie po 40 r.ż. Według danych z Orpha.net choroba ujawnia się zazwyczaj między 50 a 70 r.ż., a jej przebieg jest bezobjawowy do momentu osiągnięcia zaawansowanego stadium. Zdecydowana większość nowotworów przełyku dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka (90%). Choroba zostaje rozpoznana najczęściej już w stadium zaawansowanym (średni czas przeżycia to ok. kilka miesięcy), stąd też średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 5-10%.

Oceniana technologia nie została wymieniona w żadnym dokumencie wytycznych klinicznych – żadne z wytycznych nie zostały opublikowane po dacie rejestracji leku.

Polskie wytyczne wspominają jedynie, że w ramach chemioterapii paliatywnej w raku płaskonabłonkowym (z wyjątkiem terapii anty-HER2) stosuje się chemioterapię podobnie jak w przypadku gruczolakoraka (najczęściej cisplatynę z fluorouracylem). Wytyczne ESMO jako pierwszą linię leczenia zaawansowanego, nieleczonego wcześniej OSCC rekomendują CHT opartą na schemacie platyny i fluoropirymidyny [siła zaleceń: II, A]. Kolejną opcją jest chemioterapia z pembrolizumabem, która największe korzyści przynosi pacjentom z PD-L1 CPS \geq 10 oraz niwolumab z CHT rekomendowany pacjentom z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% [I, A]. Dokument ASCO dotyczy leczenia zaawansowanego ESCC w zależności od wykrycia receptora HER2. Schematy leczenia pokrywają się z tymi z wytycznych ESMO. W przypadku dodatniego HER2 i PD-L1 CPS $>$ 10 rekomenduje się stosowanie pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie [siła rekomendacji: wysoka]. W przypadku HER2 ujemnego ESCC i PD-L1 TPS \geq 1% rekomendowany jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i platynę albo niwolumab z ipilimumabem [silna rekomendacja].

Wytyczne NCCN wskazują na schematy oparte na fluoropirymidynie (fluorouracyl lub kapecytabina) z oksaliplatyną lub dodatkowo z niwolumabem (kategoria 1) albo pembrolizumabem (2A), a także cisplatyną zamiast oksaliplatyny w wyżej wymienionych opcjach oraz połączenie niwolumabu z ipilimumabem (w przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego).

Schematem powtarzającym się w zaleceniach wyszukanych dokumentów wytycznych jest chemioterapia oparta na fluoropirymidynie (fluorouracyl albo kapecytabina) i platynie (oksalipatyna albo cisplatyna) w skojarzeniu z pembrolizumabem albo niwolumabem.

Produkt leczniczy Loqtorzi i substancja czynna toripalimab nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje oceniane przez AOTMiT we wskazaniu: nieoperacyjny zaawansowany, nawrotowy bądź przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku, tj. tislelizumab, niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab, karboplatyna, paklitaksel, oksaliplatyna, kapecytabina. Tislelizumab, we wskazaniu nieco innym niż oceniany w niniejszym wniosku, był przedmiotem oceny w ramach utworzenia wykazu listy leków o wysokim stopniu innowacyjności (TLI), jednak ostatecznie nie znalazł się on na tej liście. Niwolumab oceniany dwukrotnie w roku 2022 i 2023 otrzymał pozytywną ocenę i rekomendację refundacji warunkowaną finansowo, w ramach programu lekowego oraz w skojarzeniu z CHT (opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny). Jedynym skojarzeniem niwolumabu z ipilimumabem uzyskało negatywną rekomendację Prezesa Agencji na zaproponowanych warunkach finansowych. Pembrolizumab również otrzymał pozytywną opinię Rady i rekomendację Prezesa warunkowaną finansowo. Karboplatyna, paklitaksel, oksaliplatyna i kapecytabina były przedmiotem oceny Rady Przejrzystości w zakresie wskazań innych niż ujęte w ChPL i wszystkie otrzymały pozytywną opinię.

Analiza powyższych opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce oraz substancji czynnych zalecanych przez wytyczne kliniczne wskazuje, że niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o platynę i fluoropirymidynę jest najlepszą opcją dla pacjentów ze wskazaniem zgodnym z rejestracją dla produktu leczniczego Loqtorzi (toripalimab). Skojarzenie chemioterapii z immunoterapią rekomendowane jest wg wytycznych ESMO pacjentom z PD-L1 CPS \geq 10 (pembrolizumab) albo pacjentom z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% (niwolumab), przy czym warto zauważyć, że wytyczne NCCN wskazują na niwolumab z siłą zaleceń wyższą niż dla pembrolizumabu.

Szacowane przewidywane lata życia przy zastosowaniu ocenianej interwencji wyniosły 2,57, a w przypadku wybranego komparatora (niwolumabu) 2,33. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji w porównaniu do komparatora wyniosły 0,24, co stanowi ok. 3% zyskanych lat życia w stosunku do przeżycia populacji generalnej.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15) z 2022 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025-2050 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2017-2022 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 20-85+ lat. Średni stosunek liczby mężczyzn chorujących na raka przełyku vs. liczby kobiet wyniósł w Polsce w latach 2017-2022: 77,5% vs. 22,5%.

Tabela 4. Zachorowania na raka przełyku w latach 2017-2022

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	1436	1496	1498	1354	1376	1369

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN:

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

Rok	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Liczba chorych	2104	2231	2349	2442	2496	2516

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 04.12.2024].

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 4-stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R²) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na raka przełyku, na lata 2025-2028 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na raka przełyku

Baza \ Rok	2025	2026	2027	2028
KRN	1266	1242	1218	1194
Globocan	2103	2129	2156	2182

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Z danych literaturowych wiadomo, że zdecydowana większość nowotworów przełyku dotyczy raka płaskonabłonkowego (90%), stąd też szacowaną liczbę zachorowań na raka przełyku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na raka przełyku: płaskonabłonkowego

Baza \ Rok	2025	2026	2027	2028
KRN	1139	1118	1096	1074
Globocan	1892	1917	1940	1964

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Średnia liczba nowych przypadków w zaokrągleniu wynosi zatem 1520 osób rocznie.

Biorąc pod uwagę fakt, iż oceniana technologia wskazana jest dla pacjentów z zaawansowanym nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, na podstawie retrospektywnego badania populacji amerykańskiej (Then 2020⁷) założono, że ok. 49% pacjentów z rakiem przełyku ma chorobę stopnia III lub IV.

⁷ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7141161/pdf/wjon-11-055.pdf> [dostęp: 09.01.2025]

Wg opinii Prezesa Fundacji EuropaColon Polska aż 72% pacjentów w momencie diagnozy ma raka z regionalnymi lub odległymi przerzutami. Stąd też uwzględniając obie wartości liczbowe (60,5%) średnia liczba nowych przypadków w zaokrągleniu wynosi 920 osób rocznie.

Tabela 8. Liczba nowych zachorowań na raka płaskonabłonkowego przelyku: w stopniu zaawansowania III lub IV

Baza \ Rok	2025	2026	2027	2028
KRN	689	676	663	650
Globocan	1145	1160	1174	1188

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-06 mediana PFS wynosiła 5,7 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 8,2 miesiąca) – nie należy spodziewać się więc kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Loqtorzi w kolejnych latach.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 920 (650 – 1 190; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 920 (650 – 1190; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku 620 (540–690; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 310 (270 – 350; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 620 (540 – 690; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków płaskonabłonkowego raka przelyku w Polsce oszacowana została na 920 (650 – 1 190) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 5,7 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych z wykresu Kaplana-Meiera dotyczących wartości PFS: 8,2 miesiąca). W związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 310 (270 - 350) osobo-lat. W trakcie drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 620 (540 – 690) osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i 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 Loqtorzi (toripalimab) przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie/wnioski:

Odnaleziono 26 badań klinicznych, w tym badanie rejestracyjne, zakończone, III fazy: NCT03829969 (JUPITER-06), które jako jedyne ma opublikowane w clinicaltrials.gov wyniki. Pozostałe dwa badania III fazy dotyczyły operacyjnego raka ESCC: NCT04848753 (śródooperacyjnie toripalimab + neoadjuwantowa CHT) i NCT04280822 (neoadjuwantowa terapia toripalimabem w skojarzeniu z chemioterapią). Wszystkie badania przeprowadzone były wyłącznie w Chinach. Większość dotyczyła lokalnie zaawansowanego OSCC/ESCC

Trzy badania dotyczyły populacji osób starszych (NCT05791136, NCT061887597, NCT06385730). Poza badaniem rejestracyjnym zakończone zostało jeszcze badanie NCT04005170 – brak opublikowanych wyników. Jedno ma status badania zawieszono (NCT04084158), a 9 – status nieznan (NCT04437212, NCT04229849, NCT04177797, NCT04880811, NCT03829969, NCT04644250, NCT04888403, NCT04006041, NCT02915432).

Toripalimab, poza ocenianym wskazaniem (w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem), badano w różnych konfiguracjach: w skojarzeniu z chemoradioterapią, z anrotenibem, z terapią karboplatiną i paklitakselem, z afatynibem, z inhibitorem BTLA i chemioterapią czy też w skojarzeniu z tucidinostatem i bewacyzumabem. Toripalimab był składową zarówno terapii przedoperacyjnych, okołooperacyjnych, jak również w skojarzeniu z terapiami neoadjuwantowymi, czy też ostateczną chemioterapią.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniu nieoperacyjnie zaawansowany, nawrotowy bądź przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 09.12.2024 i zaktualizowano 27.01.2025 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 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby dorosłe z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Toripalimab w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	

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

5.3 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie z randomizacją, które dotyczyło badania rejestracyjnego a jego charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>JUPITER-06 (NCT03829969) Wang 2022</p> <p>Typ badania: interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Randomizowane • Podwójnie zaślepione • Fazy III <p>Hipoteza: <i>Superiority</i></p> <p>Data rozpoczęcia badania: 28.01.2019 Data zakończenia badania: 15.02.2022</p> <p>Mediana czasu obserwacji: Toripalimab +P/C CHT: 15,08 miesięcy Placebo +P/C CHT: 12,95 miesięcy</p>	<p>Osoby dorosłe z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.</p> <p>Kohorta z toripalimabem + P/C CHT Mediana wieku pacjentów: 63,0 lat Płeć: kobiety 15,6 %, mężczyźni 84,4 % Rasa: azjatycka 100% Sprawność ECOG*: 0 (25,7%), 1 (74,3%) Ekspresja PD-L1: CPS <1 -16,7% CPS ≥1 – 78,2% CPS <10 – 50,2% CPS ≥10 – 44,7% Brak danych - 5,1%</p> <p>Liczba pacjentów: 257</p> <p>Kohorta placebo + P/C CHT Mediana wieku pacjentów: 62,0 lat Płeć: kobiety 14,4 %, mężczyźni 85,6 % Rasa: azjatycka 100% Sprawność ECOG*: 0 (25,3%), 1 (74,7%) Ekspresja PD-L1: CPS <1 -17,1% CPS ≥1 – 77,8% CPS <10 – 57,2%</p>	<p>Interwencja: toripalimab + P/C CHT Toripalimab: 240 mg + 100 ml 0,9% NaCl podawany w postaci infuzji dożylniej 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. Paklitaksel: 175 mg/m², podawany godzinę po zakończeniu wlewu toripalimabu, w postaci infuzji dożylniej przez ok. 3 godziny 1. dnia 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli). Cisplatyna: 75 mg/m², podawana po paklitakselu, w postaci infuzji dożylniej w tempie 1 mg/min w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli).</p> <p>Komparator: placebo + P/C CHT Placebo: 240 mg + 100 ml 0,9% NaCl podawany w postaci infuzji dożylniej 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. Paklitaksel: 175 mg/m², podawany godzinę po zakończeniu wlewu toripalimabu, w postaci infuzji dożylniej przez ok. 3 godziny 1. dnia 3-tygodniowego cyklu</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) wg kryteriów RECIST 1.1, potwierdzone przez niezależną zaślepioną komisję oceniającą (BIRC) • OS (ang. <i>Overall survival</i>) – przeżycie całkowite <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (ang. <i>overall response rate</i>) – ogólny wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita, CR, i częściowa, PR) wg kryteriów RECIST 1.1, oceniony przez niezależną komisję i badacza • DCR (ang. <i>disease control rate</i>) – wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita, CR, częściowa, PR, i choroba stabilna, SD) wg kryteriów RECIST 1.1, oceniony przez niezależną komisję i badacza • DoR (ang. <i>duration of response</i>) – czas trwania odpowiedzi, oceniony przez niezależną komisję i badacza • TTR (ang. <i>time to response</i>) czas do uzyskania odpowiedzi oceniony przez niezależną komisję i badacza

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<p>CPS ≥ 10 – 37,7% Brak danych - 5,1%</p> <p>Liczba pacjentów: 257</p> <p>*ECOG wg kart obserwacji pacjenta</p> <p>Charakterystyka choroby OSCC w momencie włączenia do badania: Przerzuty odległe – 78,6% pacjentów Miejscowe nawroty/ nieresekcyjna miejscowo zaawansowana – 21,2% Dane niedostępne – 0,2%</p> <p>Stan zaawansowania choroby: I/ IA/ IB – 1,0% II/ IIA/ IIB – 0,4% III/ IIIA/ IIIB – 9,1% IV/ IVA/ IVB – 89,3% Brak danych – 0,2%</p> <p>Wg EPAR charakterystyka choroby była dobrze zbalansowana pomiędzy grupami interwencji i komparatora.</p>	<p>leczenia (przez 6 cykli). Cisplatyna: 75 mg/m², podawana po paklitakselu, w postaci infuzji dożylniej w tempie 1 mg/min w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia (przez 6 cykli).</p> <p>Leczenie składało się z fazy indukcji i fazy podtrzymującej: - faza indukcji: pacjent otrzymywał toripalimab/ placebo w skojarzeniu z paklitaksem i cisplatyną – max. 6 trzytygodniowych cykli; - faza podtrzymująca: pacjent kontynuował leczenie tropalimabem lub placebo (co 3 tygodnie) w zależności od grupy, w której się znajdował.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby, braku potencjalnej korzyści klinicznej wg badacza, zgonu pacjenta, odmowy pacjenta, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty obserwacji, zakończenia badania przez Sponsora, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenie 2-letniego leczenia toripalimabem w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PFS (ang. <i>progression free survival</i>) – przeżycie wolne od progresji, potwierdzone przez badacza • PFS, ORR, DCR, DOT, TTR w ocenie badacza wg kryteriów irRECIST – związanych z układem odpornościowym; • 1-roczyzny i 2-letni wskaźnik PFS i OS w ocenie badacza • Dane dotyczące jakości życia raportowane przez pacjentów za pomocą: EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-OES18 • Ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane/ ciężkie zdarzenia niepożądane, laboratoryjne parametry bezpieczeństwa, parametry życiowe itp.)

P/C CHT – schemat chemioterapii oparty o paklitaksel i cisplatynę;

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Loqtorzi [dostęp: 04.12.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 05.12.2024] oraz protokołu badania JUPITER-06 https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/69/NCT03829969/Prot_SAP_000.pdf [dostęp: 05.12.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Loqtorzi

Badanie rejestracyjne	ChPL
JUPITER-06	
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Histologicznie albo cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub nawrotowy albo przerzutowy ESCC, który nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego.	4.1. Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Loqtorzi, stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.” Brak odniesienia do metodyki stosowanej przy potwierdzeniu diagnozy.
Brak wcześniejszych systemowych terapii przeciwnowotworowych skierowanych na nawrotowego albo przerzutowego raka.	4.1. Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Loqtorzi, (...) jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku.”
Brak nawrotu choroby w odstępie co najmniej 6 miesięcy od zakończenia podawania ostatniej dawki u pacjentów otrzymujących wcześniej adiuwantową, neoadiuwantową chemioterapię/radioterapię/ chemioradioterapię i radykalne leczenie choroby bez przerzutów (brak nawrotu w odstępie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia podawania ostatniej dawki u pacjentów wcześniej otrzymujących adiuwantową chemioterapię/chemioradioterapię w schemacie opartym o paklitaksel i cisplatynę).	Brak odniesienia w ChPL.
Brak ryzyka poważnego krwotoku lub przetoki przełyku.	Brak odniesienia w ChPL.
Wiek pacjenta: ≥ 18 lat i ≤ 75 lat.	4.1. Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Loqtorzi, (...) jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów (...).”
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 .”
Oczekiwana długość życia: minimum 3 miesiące.	Brak odniesienia w ChPL.
Co najmniej 1 mierzalna zmiana chorobowa wg kryteriów RECIST 1.1.	Brak odniesienia w ChPL.
Uzyskanie odpowiednich wartości parametrów: - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 9 g/dl 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 mogą być włączeni), AspAT i AIAT $\leq 2,5 \times$ GGN (AspAT/ AIAT ≤ 5	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
<p>× GGN w przypadku przerzutów do wątroby), ALP ≤ 3 × ULN (ALP ≤ 5 × ULN w przypadku przerzutów do wątroby lub kości); albumina ≥ 3 g/dl;</p> <p>- międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy (PT) lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) ≤ 1,5 × GGN.</p> <p>- stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 1,5 GGN i klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta.</p>	
<p>Pacjentki bez potencjału rozrodczego, w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem testu ciążyowego w surowicy (7dni przed podaniem pierwszej dawki leku) i stosowaniem skutecznej antykoncepcji.</p>	<p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p>„Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia toripalimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.”</p> <p>„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.”</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
<p>Aktywne albo nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego potwierdzone w TK. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali leczenie przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, są stabilni przez ≥ 2 miesiące i przegrali ogólnoustrojową terapię hormonalną (>10 mg prednizonu lub odpowiednika) przez >28 dni przed randomizacją mogą być włączeni do badania.</p>	<p>4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p><u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u></p> <p>„Do udziału w badaniach klinicznych z zastosowaniem toripalimabu nie kwalifikowali się pacjenci z (...) czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (...).</p> <p>Ze względu na brak odpowiednich danych toripalimab należy stosować ostrożnie w tych populacjach po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.”</p>
<p>Niekontrolowany ból związany z nowotworem.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzającego się drenażu (raz na miesiąc lub częściej) - cewnik założony na stałe jest dozwolony.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (wapń zjonizowany >1,5 mmol/l lub wapń >12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia w surowicy > GGN).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Historia nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka przelyku, w ciągu 5 lat przed randomizacją. Pacjenci z nowotworami złośliwymi, u których ryzyko przerzutów lub zgonu jest niewielkie (np. oczekiwany wskaźnik 5-letniego przeżycia > 90%) i oczekuje się wyleczenia po zakończeniu leczenia mogą być włączeni do badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Paliatywna radioterapia w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania lub stosowanie radiofarmaceutyków w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania z wyjątkiem miejscowej, paliatywnej radioterapii przerzutowych zmian kostnych. Miejscowa, paliatywna radioterapia zmiany objawowej (tj. przerzuty do kości lub inwazja nowotworu na nerwy) musi być zakończona przed włączeniem do badania, a pacjentowi muszą ustąpić skutki uboczne takiej terapii przed włączeniem do badania. Nie ma minimalnego wymogu dotyczącego czasu od wyzdrowienia do włączenia do badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Pacjenci z przerzutami do kości w wielu kręgach, które są podatne na złamania, co naraża pacjenta na ryzyko paraplegii, z wyjątkiem pacjentów, których specjalista oceni jako stabilnych i niewymagających leczenia.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do ważnych narządów, u których istnieje ryzyko zagrażających życiu powikłań w krótkim okresie (np. przerzuty do wątroby obejmujące >50% całkowitej objętości wątroby).</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Pacjenci z rozpoznaną całkowitą niedrożnością przelyku w badaniu endoskopowym, którzy poddani byli niezbędnemu stentowaniu tchawicy lub przelyku.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci z BMI <17,5, utratą masy ciała >10% w ciągu 2 miesięcy przed podaniem 1. dawki leczenia (z wyłączeniem utraty masy ciała spowodowanej drenażem masywnego wycieku opłucnowego lub wodobrzusza) lub inne objawy ciężkiego niedożywienia.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w czasie trwania terapii.	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.” „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.”
Ciężka reakcja alergiczna, anafilaksja lub inna reakcja nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciało lub białko fuzyjne w wywiadzie.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana alergia lub nadwrażliwość na produkty biologiczne wytwarzane z komórek jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnika leku toripalimab.	Brak odniesienia w ChPL.
Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie z wyjątkiem: niedoczynności tarczycy (stabilni pacjenci), kontrolowanej cukrzycy typu I, egzemy, łuszczycy, przewlekłego liszaja prostego lub bielactwa tylko z objawami skórnymi (warunek: wysypka obejmuje <10% powierzchni ciała, choroba w pełni kontrolowana, konieczna jedynie terapia miejscowa, sterydowa o niskiej sile działania, brak zaostrzenia chorób podstawowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy).	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.”
Idiopatyczne zwłóknienie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc, polekowe zapalenie płuc, śródmiąższowe 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).”
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) (...).”
Poważne zakażenie w ciągu 28 dni przed randomizacją (min. powikłania infekcyjne, bakteremia-zakażenie krwi bakteriami, ciężkie zapalenie płuc wymagające hospitalizacji).	Brak odniesienia w ChPL.
Leczenie doustnymi lub dożylnymi antybiotykami w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; pacjenci otrzymujący profilaktyczną antybiotykoterapię.	Brak odniesienia w ChPL.
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, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny mózgu.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Pacjenci ze stwierdzoną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% muszą stosować stabilny schemat leczenia.	
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.
Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep 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.”
Użycie żywej szczepionki atenuowanej w ciągu 28 dni przed randomizacją lub planowanie użycia takiej żywej szczepionki atenuowanej w trakcie badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali jakikolwiek zatwierdzony przeciwnowotworowy tradycyjny chiński lek w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjenci, którzy stosowali inne badane produkty lub uczestniczyli w innych badaniach klinicznych dotyczących celów terapeutycznych w ciągu 28 dni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza terapia blokująca immunologiczne punkty kontrolne, na przykład przeciwciała przeciw receptorowi zaprogramowanej śmierci-1 i przeciwciała anty-PD.	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 2 tygodni albo 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich trwa dłużej]	Brak odniesienia w ChPL.
Leczenie ogólnoustrojowe z zastosowaniem leków immunosupresyjnych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, włączając w to m.in. prednizon (>10 mg prednizonu dziennie), cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat, talidomid, czynnik martwicy nowotworu. - Pacjenci, którzy otrzymali krótkotrwałe, niskie dawki ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego (np. pojedynczą dawkę deksametazonu na nudności), mogą uczestniczyć w tym badaniu za zgodą badacza i monitora medycznego.	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) (...).

Badanie rejestracyjne	ChPL
- Pacjenci stosujący wziewne kortykosteroidy w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, mineralokortykoidy (np. fludrokortyzon) w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego i glikokortykoidów w małych dawkach (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub równoważnego leku) w leczeniu hipoadrenokortycyzmu mogą zostać włączeni do badania.	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, którzy wcześniej otrzymywali hematopoetyczne czynniki wzrostu (np. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i erytropoetynę) lub transfuzję krwi w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
W wywiadzie alergia na cisplatynę, karboplatinę lub inne związki na bazie platyny.	Brak odniesienia w ChPL.
Neuropatia obwodowa stopnia 2. lub wyższego zgodnie z CTCAE v5.0.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Loqtorzi [dostęp: 05.12.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 05.12.2024], protokół badania JUPITER-06 https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/69/NCT03829969/Prot_SAP_000.pdf [dostęp: 05.12.2024] i ChPL Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.12.2024].

Podsumowanie/wnioski:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pełny opis wszystkich kryteriów pochodzi z protokołów badań, będących podstawą do rejestracji leku. Kryteria uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. W kryteriach włączenia do badania JUPITER-06 brak jest odniesienia w ChPL do metodyki 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/NICE

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

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego: JUPITER-06.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie JUPITER-06

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 w badaniu JUPITER-06 oceniono wg skali Cochrane RoB 2 jako niskie w każdej z domen.

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym komparatorem było placebo w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną.

W ocenie analityków technologia porównawcza została nieprawidłowo dobrana i są dostępne na rynku alternatywne opcje stosowane w ocenianym wskazaniu.

W chwili obecnej, dla wskazanej populacji, w Polsce w ramach programu lekowego B.58 refundowany jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny), który jest zgodny z zaleceniami umieszczonymi w odnalezionych wytycznych klinicznych.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie JUPITER-06

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – pierwszorzędowy 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. blinded independent review committee, BIRC) 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) potwierdzony przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1–drugorzędowy punkt końcowy.
 - Czas wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza wg kryteriów irRECIST (ang. immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).
- Jakości życia: ocena objawów związanych z chorobą i jakości życia związanej ze zdrowiem za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-OES18:
 - 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-OE18 (EORTC Quality of Life Questionnaire – Oesophageal Cancer Module) – kwestionariusz pozwalający ocenić jakość życia dorosłych pacjentów z rakiem przełyku, powstał w 2003 r. na bazie wcześniejszego kwestionariusza dedykowanego pacjentom z rakiem przełyku QLQ-OES24. Składa się z 18 pytań z 4-stopniową skalą odpowiedzi. Kwestionariusz ten został zwalidowany pod kątem psychometrycznym i klinicznym, wykazując dobre wyniki (Blazebry 2003). Zalecane jest stosowanie go wraz z kwestionariuszem podstawowym QLQ-C30 w celu oceny jakości życia u pacjentów z rakiem przełyku.
- 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 (BIRC) oraz badacza 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 (BIRC) oraz badacza 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 (BIRC) oraz badacza wg kryteriów RECIST v1.1 – drugorzędowy punkt końcowy.
 - Czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response, TTR) zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej zarejestrowanej odpowiedzi na leczeniu (CR, PR) w ocenie niezależnej komisji i badacza wg kryteriów RECIST v1.1 – oznaczany jedynie dla pacjentów z najlepszą odpowiedzią ogólną CR lub PR – bez cenzurowania.
 - ORR, DCR, DOR i TTR w ocenie badacza wg kryteriów irRECIST (ang. immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).
 - 1-letni i 2-letni wskaźnik PFS i OS w ocenie badacza, zdefiniowane jako odpowiednio odsetek pacjentów bez udokumentowanej progresji albo śmierci w ciągu 1 roku i 2 lat od randomizacji, oraz odsetek pacjentów żyjących w ciągu 1 roku i 2 lat od randomizacji.
- 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 (toripalimab).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

JUPITER-06

- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji dla grupy interwencji wynosiła ok. 15 miesięcy, a dla grupy komparatora ok. 13 miesięcy);
- 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;
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
- badana populacja była w 100% rasy azjatyckiej;
- zdecydowaną większość badanych stanowili mężczyźni, co jest zgodne z trendem zachorowań wśród obu płci, jednak w Polsce proporcja zachorowań na OSCC wg płci wynosi średnio 77,5% mężczyzn vs. 22,5% kobiet, a w badaniu w grupie interwencji wyniosła 84% vs. 16%, a w grupie placebo 86% vs. 14%;

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.
- Nie są dostępne wyniki RCT porównujące ocenianą technologię z dostępnymi substancjami o podobnym mechanizmie badania.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Loqtorzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, oceniano w wieloośrodkowym, dwuramiennym randomizowanym badaniu III fazy JUPITER-06. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki tego badania jest nieprawidłowo dobrany komparator oraz fakt, iż badana populacja była rasy azjatyckiej w 100%.

Ograniczeniem danych do modelowania jest również 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-06) oraz jednoramiennym, wieloośrodkowym, typu otwartej próby badaniu fazy I/IIb – POLARIS-02. Ze względu na wspierający charakter badania POLARIS-02, nie zaprezentowano jego wyników.

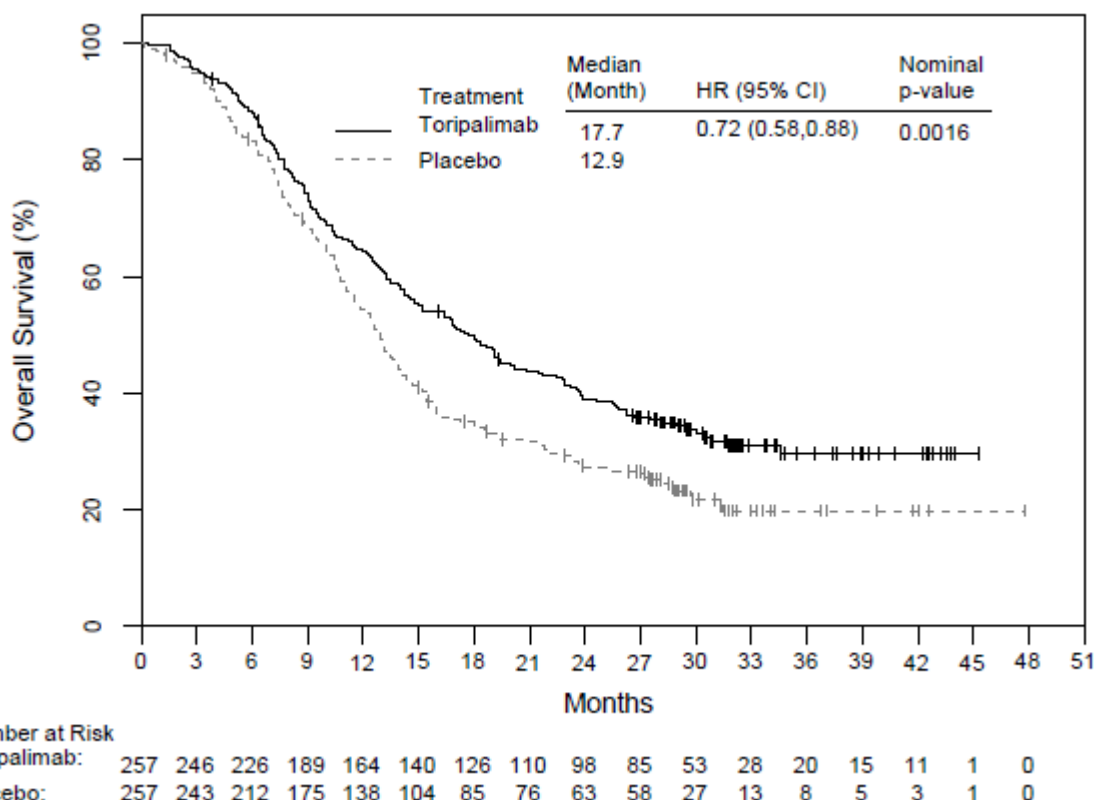
Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

JUPITER-06

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

Przeżycie całkowite (OS)

Kończącą analizę danych dotyczących przeżycia całkowitego przeprowadzono z datą odcięcia 23.02.2023 r. Mediana przeżycia całkowitego w grupie toripalimabu wyniosła 17,7 (95% CI: 14,6; 20,8) miesiąca, a w grupie kontrolnej 12,9 (95% CI: 11,6; 14,1) miesiąca. Odsetek pacjentów cenzurowanych wyniósł w tych grupach odpowiednio 33,1% i 24,1%. 1-roczy i 2-letni wskaźnik przeżywalności dla ramienia toripalimabu wyniósł odpowiednio 64,4% (95% CI: 58,2; 69,9) i 39,1% (95% CI: 33,1; 45,0), a w grupie kontrolnej 54,5% (95% CI: 48,1; 60,4) i 27,1% (95% CI: 21,7; 32,7). Analiza stratyfikowana wykazała, że HR dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych toripalimabem w skojarzeniu z ChT vs. placebo w skojarzeniu z ChT wyniósł 0,72 (95% CI: 0,584; 0,882), $p=0,00156$. Różnica była istotna statystycznie i wyniki wskazują na wyższość ocenianej interwencji w stosunku do grupy kontrolnej.

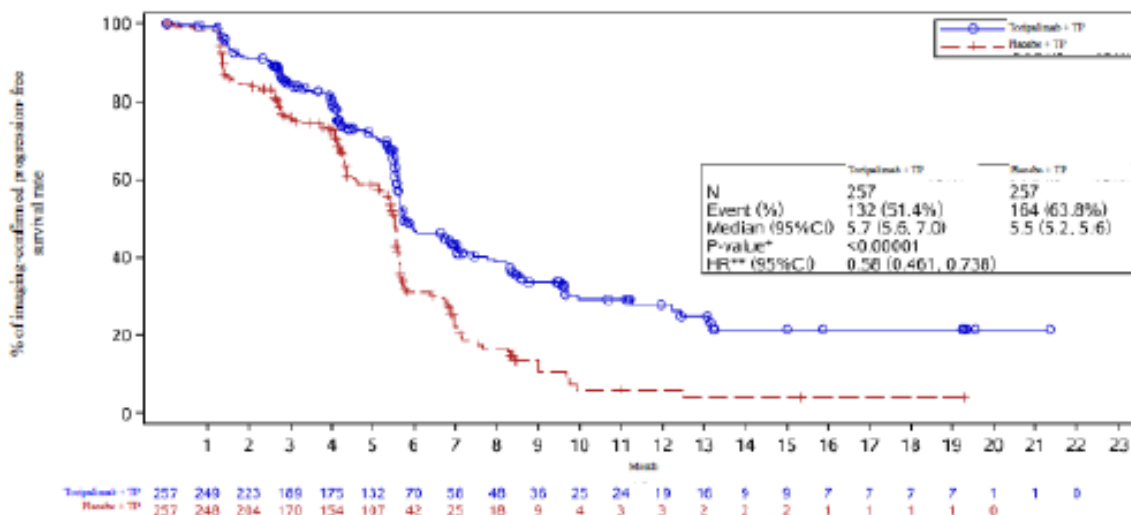


Wykres 1 Krzywa Kaplana-Meiera OS; badanie JUPITER-06; data odcięcia: 23.02.2023 r.

Źródło: EPAR Loqtorzi, s.165, [dostęp: 10.12.2024].

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

Analizę danych przeprowadzono z datą odcięcia danych 22.03.2022 r. Mediana PFS w grupie toripalimabu wyniosła 5,7 (95% CI: 5,6; 7,0) miesiąca a w grupie kontrolnej 5,5 (95% CI: 5,2; 5,6) miesiąca. 1-roczytny wskaźnik PFS wyniósł 27,8% (95% CI: 20,4; 35,8), a w grupie kontrolnej 6,1% (95% CI: 2,2; 12,6) – dwuletni wskaźnik PFS nie był możliwy do oszacowania. Odsetek cenzurowanych pacjentów w analizie PFS wyniósł 48,6% w grupie toripalimabu i 36,2% w grupie kontrolnej – większość ocenzurowano z powodu braku progresji, braku zgonu i braku kolejnych terapii przeciwnowotworowych. Analiza stratyfikowana wykazała, że wskaźnik HR dla PFS pacjentów leczonych toripalimabem w skojarzeniu z CHT vs. placebo w skojarzeniu z CHT wyniósł 0,58 (95% CI: 0,461; 0,738), $p < 0,00001$. Różnica była istotna statystycznie i wyniki wskazują na wyższość ocenianej interwencji w stosunku do grupy kontrolnej.



Wykres 2 Krzywa Kaplana-Meiera PFS w ocenie niezależnej komisji BIRC, populacja ITT, data odcięcia danych: 22.03.2021.

Źródło: EPAR Loqtorzi, s. 163 [dostęp: 10.12.2024]

Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)

ORR wyniósł 69,3% (95% CI: 63,2%; 74,9%) w grupie toripalimabu i 52,1% (95% CI: 45,8%; 58,4%) w grupie kontrolnej. Różnica ORR wyniosła 17,2% (95% CI: 9,0%; 25,4%), $p < 0,0001$. Poszczególne składowe ORR w ocenie niezależnej komisji przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie, będąca najlepszą odpowiedzią ogółem (BOR) w ocenie niezależnej komisji

Odpowiedź na leczenie	Toripalimab + P/C CHT (n=257); n (%)	Placebo + P/C CHT (n=257); n (%)
CR	30 (11,7)	18 (7)
PR	148 (57,6)	116 (45,1)
SD	51 (19,8)	77 (30,0)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Loqtorzi, s.165 [dostęp: 10.12.2024]

Dalsze wyniki badania pochodzą z portalu clinicaltrials.gov⁸ z uwagi na ich brak w opracowaniu EPAR.

Tabela 14. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych badania JUPITER-06 na podstawie danych z clinicaltrials.gov

Punkt końcowy	Toripalimab + P/C CHT n=257	Placebo + P/C CHT n=257
DCR [%]	89,1	82,1
DOR (95% CI) [miesiące]	5,6 (4,4; 8,7)	4,2 (4,2; 4,4)
TTR (95% CI) [miesiące]	1,4 (1,4; 1,5)	1,4 (1,4; 1,4)
2-letni wskaźnik PFS [%] wg badacza	49,8	65,0

⁸ Dane pochodzą z portalu clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969?term=NCT03829969&rank=1&tab=results> [dostęp: 10.12.2024]

1-roczy wskaźnik PFS [%] wg BIRC	27,8	6,1
2-letni wskaźnik OS [%] wg badacza	39,1	27,1
Parametry oceniane wg kryteriów irRECIST:		
2-letni wskaźnik OS [%]	39,1	27,1
2-letni wskaźnik PFS [%]	49,8	62,3
ORR [%]	70,0%	52,9%
DOR (95% CI) [miesiące]	5,6 (4,4; 8,7)	4,2 (4,2; 4,4)
DCR [%]	90,3	84,8
TTR – mediana (95% CI)	1,4 (1,4; 1,5)	1,4 (1,4; 1,4)

DCR - wskaźnik kontroli choroby; DOR – mediana czasu trwania odpowiedzi; TTR – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi;
 Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych z Clinicaltrials.gov:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969?term=NCT03829969&rank=1&tab=results> [dostęp: 10.12.2024]

Dodatkowe analizy w podgrupach

Wyniki analiz wrażliwości PFS ocenianego przez niezależną komisję, opierające się na zasadach cenzurowania zestawu danych ITT, wykazują podobne rezultaty do tych uzyskanych w analizie pierwotnej: stratyfikowany HR wyniósł 0,60 (95% CI: 0,482; 0,739), $p < 0,00001$) oraz 0,58 (95% CI: 0,460; 0,736), $p < 0,00001$. Podobne wyniki uzyskano dla analiz PFS uwzględniających czynniki stratyfikujące odczytane z CRF (Karta Obserwacji Pacjenta): ECOG i obecność wcześniejszej radioterapii, czy też analizy przeprowadzonej w populacji PPS (z ang. *per protocol set*). Wyniki były podobne do tych uzyskanych w ramach pierwotnej analizy.

Wyniki analiz wrażliwości OS również nie wykazały większych różnic pomiędzy grupami za wyjątkiem podgrupy kobiet, dla których placebo wydaje się być korzystniejsze – prawdopodobnie ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń w tej grupie. W zakresie ekspresji PD-L1 nie wykazano różnic w efektywności leczenia – współczynnik HR szacowany zarówno dla OS i PFS we wszystkich podgrupach był mniejszy niż 1.

Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko toripalimabowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) w stosunku do wartości wyjściowej

ADA było wykryte u 29/257 (11,3%) pacjentów badania JUPITER-06, z czego 7 (2,7%) osób miało ADA+ na początku i 8,8% pacjentów uzyskało status ADA+ w trakcie badania. Spośród 7 osób ADA+ na początku badania, 5 było negatywnych w trakcie badania, a 2 pozostały pozytywne do końca. ORR wyniósł 62,1% (95% CI: 42,3%; 79,3%) u pacjentów z ADA+ (n = 29) i 70,0% (95% CI: 63,6; 75,9) u pacjentów z ADA- (n= 227). Status ADA nie okazał się czynnikiem predykcyjnym dla ORR ani też nie zaobserwowano istotnej różnicy w wykresach Kaplana-Meiera PFS i OS stratyfikowanych wg tego statusu.

PODSUMOWANIE:

Brak jest zaraportowanych danych dotyczących wyników kwestionariuszy oceniających jakość życia leczonych pacjentów. Mediana OS w badaniu JUPITER-06 w niezależnej ocenie wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI: 14,6; 20,8) dla toripalimabu z CHT, a 12,9 miesiąca (95% CI: 11,6; 14,1) dla placebo z CHT, HR= 0,72 (95% CI: 0,584; 0,882), $p=0,0016$. Mediana PFS w grupie toripalimabu z chemioterapią wyniosła 5,7 miesiąca (95%CI: 5,6; 7,0) vs. 5,5 miesiąca (95% CI: 5,2; 5,6) w grupie placebo z CHT, HR=0,58 (95% CI: 0,461; 0,738), $p < 0,00001$. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w grupie toripalimabu wyniósł 69,3% (95% CI: 63,2; 74,9) i 52,1% (95% CI: 45,8; 58,4) w grupie kontrolnej – różnica wyniosła 17,2% (95% CI: 9,0; 25,4) z $p < 0,0001$. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 89,1% w grupie interwencji vs. 82,1% w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie interwencji wyniosła 5,6 (95% CI: 4,4; 8,7) miesiąca vs. 4,2 (95% CI: 4,2; 4,4) miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była zbliżona w obu grupach: 1,4 (95% CI: 1,4; 1,5) miesiąca vs. 1,4 (95% CI: 1,4; 1,4) miesiąca.

Analizy OS i PFS w podgrupach nie wykazały większych różnic pomiędzy grupami za wyjątkiem analizy OS w podgrupie kobiet, dla których placebo wydaje się być korzystniejsze – prawdopodobnie ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń w tej grupie. W zakresie ekspresji PD-L1 nie wykazano różnic w efektywności leczenia – współczynnik HR szacowany zarówno dla OS i PFS we wszystkich podgrupach był mniejszy niż 1.

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 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 cisplatinę.

Do oceny bezpieczeństwa w monoterapii toripalimabem wzięto pod uwagę dane pochodzące od 1 111 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 (TRAE), 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)	bd	bd	401 (99,50)	1083 (97,5)
TEAE ≥ 3.stopnia, [%]	89,7%	90,2%	bd	bd	bd	bd
TRAE ogółem, n (%)	141 (96,6)	139 (97,2)	194 (75,5)	163 (63,4)	335 (83,1)	865 (77,9)
TRAE ≥ 3.stopnia, n (%)	119 (81,5)	120 (83,9)	64 (24,9)	35 (13,6)	183 (45,4)	162 (14,6)
irAE*, n (%)	60 (41,1)		75 (29,2)		135 (33,5)	292 (26,3)
SAE zaistniałe w trakcie leczenia [%]	43,8%	43,4%	bd	bd	bd	bd
SAE związane z leczeniem, n(%)	56 (38,4)	52 (36,4)	40 (15,6)	15 (5,8)	bd	bd
Zgon, n (%)	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 TRAE 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 TRAE to: niedoczynność tarczycy, zmęczenie, nieprawidłowości w testach czynności wątroby.

W analizie częstości występowania TRAE w populacji z USA i z Chin, okazało się, że TRAE 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 wylczone. 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 o czasie 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.

Wyniki badań laboratoryjnych

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 hipermagnezemia, wzrost AIAT i hipokalemia, występowały częściej w ramieniu toripalimabu - wzrost tych zdarzeń wynosił 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/ AIAT/ fosfokinazy kreatynowej i hiperglikemia występowały częściej w ramieniu toripalimabu, jednak liczba zdarzeń 3-4. stopnia była stosunkowo niewielka (wzrost AIAT 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 (znaczenie kliniczne obecności przeciwciał ADA w kontekście monitorowania bezpieczeństwa czy modyfikacji dawkowania leku nie jest jednak znane).

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 lub rakiem płaskonabłonkowym przelyku 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 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, natomiast u pacjentów z OSCC wynosiła 24,9% w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem toripalimabu i 13,6% 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 16. 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 tym 1100 pacjentów narażonych na działanie toripalimabu w monoterapii i 514 pacjentów narażonych na skojarzenie z chemioterapią), przy średnim (zakres: od 0,03 do 35,9 miesiąca) czasie trwania ekspozycji na toripalimab wynoszącym 7,0 miesiący i medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 3,7 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 8,7 miesiąca) w 15 badaniach klinicznych fazy I, II lub III.

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, bakteriemia, 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, przetok 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	wysiłek 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 naczyniowe	
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 , krwiopłucie, 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, krwimocz
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 przeciwtrądzikowych, 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 skórą 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 zacmę, 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 walczków 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: 11.12.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁹, na dzień 23.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Loqtorzi (toripalimab).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁰ 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 EudraVigilance¹¹ 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 VigiAccess¹² 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 skuteczności:

Mediana OS w badaniu JUPITER-06 w niezależnej ocenie wyniosła 17,7 miesiąca (95% CI: 14,6; 20,8) dla toripalimabu z CHT, a 12,9 miesiąca (95% CI: 11,6; 14,1) dla placebo z CHT; HR=0,72 (95% CI: 0,584; 0,882), p=0,0016. Brak jest zaraportowanych danych dotyczących wyników kwestionariuszy oceniających jakość życia leczonych pacjentów. Mediana PFS w grupie toripalimabu z chemioterapią wyniosła 5,7 miesiąca (95% CI: 5,6; 7,0) vs. 5,5 miesiąca (95% CI: 5,2; 5,6) w grupie placebo z CHT, HR=0,58 (95% CI: 0,461; 0,738), p< 0,00001. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w grupie toripalimabu wyniósł 69,3% (95% CI: 63,2; 74,9) i 52,1% (95% CI: 45,8; 58,4) w grupie kontrolnej – różnica wyniosła 17,2% (95% CI: 9,0; 25,4), p<0,0001. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 89,1% w grupie interwencji vs. 82,1% w grupie komparatora. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie interwencji wyniosła 5,6 (95% CI: 4,4; 8,7) miesiąca vs. 4,2 (95% CI: 4,2; 4,4) miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była zbliżona w obu grupach: 1,4 (95% CI: 1,4; 1,5) miesiąca vs. 1,4 (95% CI: 1,4; 1,4) miesiąca.

⁹ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%5C5%84stwa> [dostęp: 23.01.2025].

¹⁰ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 23.01.2025].

¹¹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 23.01.2025].

¹² <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 23.01.2025].

Analizy OS i PFS w podgrupach nie wykazały większych różnic pomiędzy grupami za wyjątkiem analizy OS w podgrupie kobiet, dla których placebo wydaje się być korzystniejsze – prawdopodobnie ze względu na mniejszą liczbę zdarzeń w tej grupie. W zakresie ekspresji PD-L1 nie wykazano różnic w efektywności leczenia – współczynnik HR szacowany zarówno dla OS i PFS we wszystkich podgrupach był mniejszy niż 1.

Podsumowanie 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).

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

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 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).

UWAGI ANALITYKÓW:

Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia wybranych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia dla ocenianej technologii i dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, jako najbardziej odpowiedniego komparatora w warunkach polskich.

Tabela 17. Zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania toripalimabu z CHT (JUPITER-06) vs. niwolumabu z CHT (CheckMate 648)

	Toripalimab + CHT ^a	Niwolumab + CHT ^b
Liczebność populacji	257	158
Ocena skuteczności klinicznej (95% CI)		
Mediana OS [miesiące]	17,7 (14,6; 20,8)	15,05 (11,93; 18,63)
Mediana PFS [miesiące]	5,7 (5,6; 7,0)	6,93 (5,68; 8,35)
ORR [%]	69,3 (63,2; 74,9)	53,2 (45,1; 61,1)
Ocena bezpieczeństwa		
AE ≥ 3. stopnia	89,7% ^c	72%
Zgony	6,7%	1,3%
Najczęstsze AE	niedoczynność tarczycy (17,1%), reakcje skórne o podłożu immunologicznym (9,4%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (3,2%)	Nudności (51%), uczucie zmęczenia (41%), neuropatia obwodowa (34%), zmniejszenie łaknienia (32%), zaparcie (31%), biegunka (30%), wymioty (26%)

^a cisplatyna z paklitakselem

^b fluorouracyl i cisplatyna (skuteczność oceniana u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%)

^c w populacji z OSCC leczonej toripalimabem z CHT

Źródło: EPAR Loqtorzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.01.2025], ChPL Opdivo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.01.2025]

Przedstawione zestawienie, ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego porównującego leczenie toripalimabem i niwolumabem, ma jedynie charakter poglądowy. Należy również pamiętać, że kryteria włączenia i wyłączenia dla każdego z badań były odmienne, w związku z czym populacje będą się między sobą różnić. Zatem rozważania w zakresie dominacji którejkolwiek z technologii, bazując jedynie na porównaniu wyników z poszczególnych badań, są mocno ograniczone.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

Z uwagi na dostępność alternatywnej substancji stosowanej w ocenianym wskazaniu o takim samym mechanizmie działania oraz braku dostępnych wyników badania RCT porównującego obie technologie, wykonano jedynie analizę minimalizacji kosztów; nie oszacowano różnicy efektów zdrowotnych.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Produkt leczniczy Loqtorzi jest podawany w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselą. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt toripalimabu z uwagi na istniejącą refundację substancji czynnych, wchodzących w skład tej terapii skojarzonej (paklitakselu 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 dożylną (...). 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 wynosi 25,9 miesięcy, czyli 2,2 roku.
- Jako komparator przyjęto substancję niwolumab o podobnym mechanizmie działania.
- Oszacowanie kosztów niwolumabu wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w programie lekowym B.58: „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” oraz cenami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r.¹³.
- Oszacowano jedynie koszty niwolumabu bez uwzględnienia składowej chemioterapii, ponieważ przy szacowaniu różnicy kosztów ocenianej interwencji i wybranego komparatora koszty chemioterapii nie będą miały na nią większego wpływu.
- Poniższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych mechanizmów RSS.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 18. 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

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 <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: 30.01.2025].

Założenie	Wartość	Źródło
Cena za 1 mg toripalimabu [PLN]	161,84	Przeliczone na podstawie drugs.com/price-guide oraz kursu walut NBP

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 19. Dane wejściowe do oszacowania kosztów komparatora

Nazwa	Postać	Dawka [j.m.]	Opakowanie	Koszt [PLN]
Opdivo (niwolumab)	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	6 772,18

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia¹⁴ z dnia 18.12.2024 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

7.2.3. Wyniki

Tabela 20. 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. 1,48 mln PLN (przy szacowanym czasie wolnym od progresji równym 2,2 lat).

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów terapii komparatorem – Opdivo (niwolumab)

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Cykl [tygodnie]	Liczba cykli w roku	Dawka całkowita w terapii [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
niwolumab	240	2	4	13	6 240	67,72	422 573

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Szacunkowe porównanie rocznych kosztów terapii dla interwencji – Loqtorzi (toripalimab) i komparatora – Opdivo (niwolumab)

Wariant	Interwencja [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny)	537 554	422 573	114 981
Średni	671 943	422 573	249 370
Maksymalny (+20% ceny)	806 332	422 573	383 759

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowany roczny koszt terapii niwolumabem wyniósł ok. 423 tys. PLN. Różnica rocznych kosztów pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wyniosła ok. 250 tys. PLN na korzyść komparatora.

PODSUMOWANIE

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 2,2 lata, wyniósł ok. 1,48 mln PLN), a szacowany roczny koszt komparatora, czyli niwolumabu, wybranego przez analityków jako najbardziej odpowiedniego w terapii alternatywnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 423 tys. PLN. Różnica w rocznych kosztach leczenia wynosi zatem ok. 250 tys. PLN – terapia

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 14.01.2025 r.].

aktualnie stosowaną technologią jest tańsza. W obliczeniach nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

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 wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi wyniesie ok. 538 tys. PLN, a w wariantcie maksymalnym ok. 806 tys. PLN.

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 nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.12.2024 i zaktualizowano 24.01.2025 roku. 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/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 1 analizę ekonomicznych dla leku Loqtorzi (toripalimab) jednak brak dostępu do pełnego tekstu nie pozwolił na szczegółową analizę opublikowanych w niej danych. Dodatkowo odnaleziono informację, że brytyjski NICE nie podjął się wydania zaleceń dot. Loqtorzi (toripalimab) w ocenianym wskazaniu z uwagi na opóźnienia w składaniu dowodów przez Wnioskodawcę.

Tabela 23. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
NICE, 2024 https://www.nice.org.uk/guidance/ta1024	-	-	Decyzja z 11.12.2024 NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania Loqtorzi z CHT w nieleczonym zaawansowanym OSCC u dorosłych z uwagi na prośbę Shanghai Junshi Bioscience o opóźnienie w przedłożeniu dowodów.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli [dostęp: 24.01.2025].

WNIOSKI:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono danych liczbowych dotyczących analiz ekonomicznych.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.12.2024 i zaktualizowano 23.01.2025 przy zastosowaniu słowa kluczowego Loqtorzi i toripalimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację, że brytyjski NICE nie podjął się wydania zaleceń dot. Loqtorzi (toripalimab) w ocenianym wskazaniu z uwagi na opóźnienia w składaniu dowodów przez Wnioskodawcę, a holenderski Zorginstituut zamieścił lek Loqtorzi na tzw. liście leków z blokadą dla leków drogich, co oznacza tymczasowe wyłączenie tego leku z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego ze względu na jego wysoką cenę. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Loqtorzi

Organizacja, rok, kraj, link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE, 2024, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta1024 [dostęp: 24.01.2025]	Nieleczony zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku	Odstąpiono od oceny	Decyzja z 11.12.2024 NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania Loqtorzi z CHT w nieleczonym zaawansowanym OSCC u dorosłych z uwagi na prośbę Shanghai Junshi Bioscience o opóźnienie w przedłożeniu dowodów.
Zorginstituut Nederland, 2024, Holandia https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 24.01.2025]	OSCC	W trakcie	Decyzja z dn. 14.10.2024 Produkt leczniczy Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniach: OSCC i rak nosogardła został umieszczony na liście leków do przeglądu w ramach blokady dla leków drogich (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:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie 2 informacje dotyczące odstąpienia od oceny w Wielkiej Brytanii z uwagi na opóźnienia w przedłożeniu dokumentów przez wnioskodawcę oraz ocenę w trakcie przygotowania w Holandii – z uwagi na zbyt dużą cenę leku i umieszczenie go na tzw. liście leków z blokadą dla drogich leków.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Szacowane koszty

Szacowany roczny koszt leku w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 672 tys. PLN, a szacowany roczny koszt komparatora, czyli niwolumabu, wybranego przez analityków jako najbardziej odpowiedniego w terapii alternatywnej, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ok. 423 tys. PLN. Różnica w rocznych kosztach leczenia wynosi zatem ok. 250 tys. PLN.

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 wariantcie minimalnym roczny koszt terapii produktem leczniczym Loqtorzi wyniesie ok. 538 tys. PLN, a w wariantcie maksymalnym ok. 806 tys. PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono danych liczbowych dotyczących analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informację, że brytyjski NICE nie podjął się wydania zaleceń dot. Loqtorzi (toripalimab) w ocenianym wskazaniu z uwagi na opóźnienia w składaniu dowodów przez Wnioskodawcę, a holenderski Zorginstituut zamieścił lek Loqtorzi na tzw. liście leków z blokadą dla leków drogich, co oznacza tymczasowe wyłączenie tego leku z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego ze względu na jego wysoką cenę.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 15 miesięcy w grupie interwencji i 13 miesięcy w grupie komparatora) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- 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.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: 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 i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 22,5% kobiet i 77,5% mężczyzn).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (920) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Zastosowana cena dla Loqtorzi nie pochodzi z rynku europejskiego, a w przypadku komparatora nie uwzględniano instrumentów podziału ryzyka.
- Ze względu na dostępność w Polsce refundowanego leczenia substancjami z tej samej grupy farmakoterapeutycznej o takim samym mechanizmie działania, oraz braku dostępnych wyników badania RCT porównującego obie technologie, zdecydowano o przeprowadzeniu jedynie analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym nie szacowano efektów zdrowotnych.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Ze względu na brak wyników RCT (toripalimab vs. niwolumab) odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.
- 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 nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym bądź przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (leczenie pierwszego rzutu).

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności o tego, co nastąpi wcześniej.
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR).
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej, potwierdzonej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR) definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby (SD) - drugorzędowy punkt końcowy.
- Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) - definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej zarejestrowanej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) – oznaczany jedynie dla pacjentów z najlepszą odpowiedzią ogólną CR lub PR – bez cenzurowania.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Przeżycie całkowite, oczekiwana mediana OS [miesiące]: 17,7 miesiący;
 - 1-letni wskaźnik przeżycia całkowitego: nie mniej niż 64%;
 - 2-letni wskaźnik przeżycia całkowitego: nie mniej niż 39%;
- Przeżycie wolne od progresji, oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 5,7;
- Ogólny odsetek odpowiedzi, oczekiwany ORR [%]: nie mniej niż 69%;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie, oczekiwana mediana DOR [miesiące]: 5,6;
- Wskaźnik kontroli choroby, oczekiwany odsetek [%]: nie mniej niż 89%;
- Czas do uzyskania odpowiedzi, oczekiwana mediana TTR [miesiące]: 1,4.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

Wang 2022 Wang ZX, Cui C, Yao J et al., *Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial*; Cancer cell 2022; 40: 277-288
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2023 American Society of Clinical Oncology, <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.02331>

ESMO 2022 European Society for Medical Oncology,
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01850-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01850-6/fulltext)

NCCN 2024 National Comprehensive Cancer Network,
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>

PTOK 2015 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Loqtorzi Charakterystyka Produktu Leczniczego Loqtorzi, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.11.2024],

ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.01.2025]

EPAR Loqtorzi European Public Assessment Report Loqtorzi, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.11.2024]

EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych 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-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 23.01.2025].

Globocan <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp: 04.12.2024].

Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3>. [dostęp: 05.12.2024]

KRN Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 04.12.2024].

NCT 02915432 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915432?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=15&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 03829969 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=6&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04005170 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04005170?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=8&tab=table#recruitment-information> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04006041 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04006041?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=14> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04084158 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084158?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=16&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04177797 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04177797?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=3&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04229849 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04229849?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=2&tab=table#recruitment-information> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04280822 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280822?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=26&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04437212 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437212?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=1> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04644250 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644250?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=11&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04804696 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04804696?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=4&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04844385 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04844385?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=18&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04848753 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848753?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=24&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 04880811 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04880811>

NCT 04888403 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04888403?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=12&tab=table> [dostęp: 29.11.2024].

NCT 05163483	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05163483?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=20&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 05424432	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05424432?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=21&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 05427396	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05427396?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=17&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 05791136	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05791136?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=7&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 05996484	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996484?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=19&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 06020885	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06020885?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=25&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 06187597	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06187597?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=9&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 06281886	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06281886?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=22&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 06385730	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06385730?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=13&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 06509568	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06509568?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=23&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NCT 06588335	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06588335?cond=Oesophageal%20squamous%20Cancer&intr=Toripalimab&viewType=Table&rank=10&tab=table [dostęp: 29.11.2024].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/ta1024 [dostęp: 16.12.2024]
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].
ORP 98/2023	Opinia Rady Przejrzystości nr 98/2023 z dnia 15 maja 2023 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną paclitaxelum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/ORP/U_19_150_15052023_o_98_paclitaxelum_off_label.pdf
ORP 17/2024	Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2024 z dnia 12 lutego 2024 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. w leczeniu raka przełyku, raka dróg żółciowych oraz chłoniaków https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2024/ORP/U_401_7_29_12022024_o_17_oksaliplatyna_off-label.pdf
ORP 28/2024	Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2024 z dnia 26 lutego 2024 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną capecytabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/054/ORP/U_401_9_43_26022024_o_28_capecytabinum_of%20label.pdf
Orphanet	https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/PL/Rakprzelyku-PLplAbs10950.pdf [dostęp: 05.12.2024]
RP 14/2022	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2022 z dnia 10 lutego 2022 r. w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10: C15)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/167/REK/2022_02_10_BP_Rekomendacja_nr_14_2022_Opdivo_publicacja_BIP_REOPTR.pdf
RP 38/2022	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/REK/2022_04_29_BP_Rekomendacja_nr_38_2022_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf
RP 22/2023	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2023 z dnia 14 marca 2023 r. w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/144/REK/2023_03_14_BP_Rekomendacja_nr_22_2023_Opdivo_publicacja_BIP_REOPTR.pdf
RP 23/2023	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. w sprawie oceny leku Yervoy (ipilumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/144/REK/2023_03_14_BP_Rekomendacja_nr_23_2023_Yervoy_publicacja_BIP.pdf
SRP 13/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2022 z dnia 7 lutego 2022 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/2021/167/SRP/U_6_33_07022022_s_13_Opdivo_niwolumabum_rak_przelyku_w_ref_zacz_REOPTR.pdf

SRP 36/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/SRP/U_16_101_25042022_s_36_Keytruda_pembrolizumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
SRP 22/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2023 z dnia 6 marca 2023 r. w sprawie oceny leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/144/SRP/U_10_50_6032023_s_22_Opdivo_nivolumabum_w_ref.pdf
SRP 23/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2023 z dnia 6 marca 2023 r. w sprawie oceny leku Yervoy (ipilumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/144/SRP/U_10_51_6032023_s_23_Yervoy_ipilimumabum_w_ref.pdf
Study Protocol JUPITER-06	Protokół badania JUPITER-06, https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/69/NCT03829969/Prot_SAP_000.pdf [dostęp: 05.12.2024]
Then 2020	Then EO, Lopez M, Saleem S et al.. Esophageal cancer: an updated surveillance epidemiology and end results database analysis, World J Oncol 2020; 11(2): 55-64 , https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7141161/pdf/wjon-11-055.pdf [dostęp: 09.01.2025]
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]
Wykaz TLI 2024	Lista technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny: https://bip.aotm.gov.pl/tli/8376-wykaz-tli-2024?highlight=WyJ0ZXZpbWJyYSJd Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 r.: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-sig.pdf
Zorginstituut Nederland 2024	Zorginstituut Nederland, https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-ensamenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis [dostęp: 16.12.2024]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Oesophageal cancer, both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus, is uncommon in Europe with an ASR of 3.3/100,000 (Globocan, 2020). Squamous-cell carcinoma arises from the epithelial cells that line the oesophagus. Given the incidence of this histological subtype in the EU, to conduct a large clinical trial in a timely manner, it would be necessary to recruit the vast majority of patients from areas of the world in which OSCC is common.

Epidemiology

Oesophageal cancer, both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus, is uncommon in Europe with an ASR of 3.3/100,000 (Globocan, 2020). Further, in Europe, the majority of patients are diagnosed with adenocarcinoma, such that the incidence of OSCC is lower than 1.65/100,000. In China, oesophageal cancer is relatively common; ASR 13.8 with the vast majority of patients (~ 90%) developing OSCC (Globocan 2020, Li et al., 2021).

Aethiology and pathogenesis

The primary risk factors for oesophageal cancer are alcohol ingestion and tobacco use (in any form). Other risk factors include achalasia, human papillomavirus infection, lye ingestion (resulting in stricture), sclerotherapy, oesophageal webs due to Plummer-Vinson syndrome, and irradiation of the oesophagus. Genetic causes are unclear, but 50% of patients with tylosis (hyperkeratosis palmaris et plantaris), an autosomal dominant disorder, have oesophageal cancer by age 45, and 95% have it by age 55.

Clinical presentation, diagnosis

The most common malignant tumour in the proximal two thirds of the oesophagus is squamous cell carcinoma; adenocarcinoma is the most common in the distal one third. Symptoms are progressive dysphagia and weight loss. Diagnosis is by endoscopy, followed by CT and endoscopic ultrasound for staging. Treatment varies with stage and generally includes surgery with or without chemotherapy and radiation. Long-term survival is poor except for patients with local disease.

Management

The recently updated ESMO guidelines (Obermannova et al, 2022) recommend a platinum- fluoropyrimidine doublet with a PD-1 blocking antibody for treatment of locally advanced or metastatic OSCC but note that a recent trial of a PD-1 inhibitor in combination with carboplatin/paclitaxel has been conducted. The ESMO guidelines also discuss the use of carboplatin and paclitaxel in patients with early-stage disease (van Hagen et al, 2012). In China, where OSCC is approximately 10-fold more common than in Europe, both platinum/taxane and platinum/fluoropyrimidine combinations are used. Data supporting the effectiveness of platinum/taxane combinations include results from 2 meta-analyses and 2 retrospective trials that examined hospital records.

A meta-analysis of 31 trials conducted in China, North America, Canada, and Western Europe in early disease settings found an improvement in OS, PFS, and objective response rate (ORR) when patients were treated with a taxane/platinum combination as compared to fluoropyrimidine/platinum. The HRs for the comparison of OS in the taxane/platinum and fluoropyrimidine/platinum groups were 0.57 for patients receiving neoadjuvant chemotherapy, 0.51 for chemoradiotherapy, and 0.73 for definitive chemoradiotherapy (Wang et al., 2019).

A second meta-analysis conducted in China in patients with Stage III and IV OSCC demonstrated a higher response rate with paclitaxel/cisplatin (65.6%) compared to 5- fluorouracil/cisplatin (43.8%). Only 2/22 trials provided OS data. Both showed a similar improvement in median OS in the paclitaxel/cisplatin group when compared to 5- fluorouracil/cisplatin (3.1 and 3.0 months, respectively) (Wang et al., 2017).

A retrospective analysis in China compared patients treated with paclitaxel/cisplatin to those receiving 5- fluorouracil/cisplatin. Small improvements in OS (median OS 13.5 vs. 12.7 months), PFS, and ORR were seen in the paclitaxel/cisplatin group when compared to 5-fluorouracil/cisplatin (Liu et al., 2016).

A second retrospective study conducted in China found a marked improvement in ORR (80.0% vs. 35.0%) in patients who received paclitaxel/cisplatin when compared to those receiving fluorouracil/cisplatin (Zheng et al., 2017). This data suggests that a taxane/platinum regimen may be a more or an equally effective treatment option compared to fluoropyrimidine/platinum in patients with OSCC. Further, the recent ESMO guidelines for OSCC mention the use of a carboplatin/paclitaxel combination in advanced disease, in addition to the recommendation

of this combination in localized disease, as noted above. Table 2 provides information from first-line trials of patients with OSCC treated with PD-1 blocking antibodies. Note that demographic information from KEYNOTE-590 is provided for all patients (OSCC and adenocarcinoma) while efficacy findings include only patients with OSCC. Both pembrolizumab and nivolumab have been approved for the treatment of OSCC by the EMA. Nivolumab is indicated in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy and in combination with ipilimumab for the first-line treatment of unresectable advanced, recurrent or metastatic OSCC with tumour cell (TC) PD-L1 expression $\geq 1\%$. The HR for OS in the nivolumab arm was 0.54 in patients with high (TC $\geq 1\%$) and 0.98 in those with low (TC $< 1\%$) PD-L1 tumour expression (Doki et al, 2022). Pembrolizumab, in combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2- negative carcinoma of the oesophagus in patients whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10 . The HR for OS was 0.57 in patients with high (CPS ≥ 10) and 0.99 in those with low (CPS < 10) PD-L1 tumour expression (Sun et al, 2021).

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nieoperacyjny zaawansowany, nawrotowy bądź przerzutowy rak płaskonabłonkowy przełyku

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2015, Polska Link</p>	<p>Rozpoznanie raka przełyku uzyskuje się dzięki biopsji endoskopowej. Badanie cytologiczne wykonuje się rzadko, głównie w sytuacji braku możliwości uzyskania materiału do badania histologicznego. Rozpoznanie wczesnych postaci wymaga użycia wysokiej jakości sprzętu endoskopowego, z zastosowaniem barwienia płynem Lugola (w raku płaskonabłonkowym). Możliwe jest również stosowanie technik poprawy obrazowania (np. NBI, <i>narrow band imaging</i>).</p> <p>Leczenie skojarzone raka przełyku o zaawansowaniu miejscowym powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Można je stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu, ze względu na znacznie podwyższone ryzyko powikłań towarzyszących intensywnej terapii.</p> <p>U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).</p> <p>Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy. Wskazaniami do RTH paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby.</p> <p>Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób. W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m² i.v. w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m² i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinnym).</p> <p>Chemioterapia paliatywna</p> <p>W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z FU - fluorouracylem). Nie udowodniono większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania. Skuteczność CTH w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe.</p> <p>Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów</p> <p>Nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru. Zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy przez pierwsze 1–3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. W nawrotach na ogół stosuje się CRTH (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną CTH.</p>
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2022 Europa Link</p>	<p>MANAGEMENT OF ADVANCED AND METASTATIC DISEASE <u>First-line treatment for advanced oesophageal SCC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line ChT with a platinum and fluoropyrimidine is recommended as a standard treatment for advanced untreated oesophageal SCC [II, A]. Dose-reduced oxaliplatin-capecitabine is an alternative option for patients who are unsuitable for full-dose ChT [I, A]. • Pembrolizumab-ChT is recommended for advanced, untreated oesophageal SCC. The greatest benefit is seen in patients with a PD-L1 CPS≥ 10 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; European

	<p>Medicines Agency (EMA) approval is for tumours with PD-L1 CPS ≥ 10, Food and Drug Administration (FDA) approval is irrespective of PD-L1 expression].</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab-ChT is recommended in patients with tumours expressing PD-L1 with a TPS $\geq 1\%$ [I, A; ESMOMCBS v1.1 score: 4]. Nivolumab-ipilimumab can be given, but a lower radiological response rate and increased risk of early progression and death in patients treated without ChT needs to be considered [I, B; ESMOMCBS v1.1 score: 4]. <p><u>Second and subsequent lines of treatment for advanced oesophageal SCC</u></p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> The majority (~90%) of relapses occur within the first 2 years after completion of local therapy. Follow-up visits should concentrate on symptoms, nutrition and psychosocial support [V, A]. In case of complete response to definitive CRT, a 3-month follow-up based on endoscopy, biopsies and CT scan may be recommended to detect early recurrence [IV, B].
<p>American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2023, Ameryka Link</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego ESCC z dodatnim lub ujemnym receptorem HER2.</p> <p>First-line therapy.</p> <p>Recommendation 1.3.</p> <p>For patients with HER2-negative esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and PD-L1 CPS ≥ 10, pembrolizumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).</p> <p>Recommendation 1.4.</p> <p>For patients with HER2-negative ESCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$, nivolumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT or nivolumab plus ipilimumab is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).</p> <p>Qualifying statement:</p> <ul style="list-style-type: none"> Data from the primary analysis of CheckMate 648 supports Recommendation 1.4 in patients with ESCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$. Additional exploratory analyses from CheckMate 648 found that 91% of patients across three study arms had PD-L1 CPS ≥ 1; therefore, CPS ≥ 1 may be used as a threshold for treatment decision making if TPS is not available. <p>Qualifying statements for Recommendations 1.1-1.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> The PD-L1 cutoffs in Recommendations 1.1-1.4 are based on subgroup analyses presented in included studies. All possible cutoffs have not been assessed; therefore, optimal PD-L1 cutoffs are unknown. Several additional studies of immunotherapy with programmed cell death protein 1 inhibitors plus CT, compared with placebo plus CT have shown efficacy; however, these therapy options are not currently US Food and Drug Administration–approved.8-11
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2024, ver.4.2024, Ameryka Link</p>	<p>Squamous cell carcinoma – systemic therapy for unresectable locally advanced, recurrent or metastatic disease (where local therapy is not indicated):</p> <p>First-line therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity <p>Preferred regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (category 1)^{2,3} Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab (category 2A for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS < 10)^{2,3} Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine) and oxaliplatin Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine), cisplatin, and nivolumab (category 1)^{2,3} Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS < 10)^{2,3} Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine) and cisplatin Nivolumab and ipilimumab^{2,3} MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status)⁴ <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^{2,3} Dostarlimab-gxly^{2,3} Nivolumab and ipilimumab^{2,3} Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab^{2,3} Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab^{2,3} <p>Other recommended regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluorouracil^{1,5} and irinotecan Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin Docetaxel with or without cisplatin Fluoropyrimidine (fluorouracil¹ or capecitabine) Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil¹

	<p>¹ Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see the Discussion.</p> <p>² See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.</p> <p>³ If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.</p> <p>⁴ Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing (ESOPH-B).</p> <p>⁵ Capecitabine cannot be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.</p> <p>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p>
--	---

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 czujność onkologiczna 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. zatkany 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 dotkniętych 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 pomoc 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 wspomagającego 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?	<p>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.</p> <p>W przypadku raka nosogardzieli nie było do tej pory NOWOCZESNEGO leczenia.</p> <p>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.</p> <p>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%.</p>
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	<p>Przede wszystkim większa skuteczność nowej terapii.</p> <p>Możliwość zarządzenia ewentualnymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>Poprawa jakości życia i zdrowia psychicznego.</p>

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

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, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	<p>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 zamostkowe.</p> <p>Pacjenci z pewnością potrzebują wsparcia psychologa ponieważ rokowania pacjentów są bardzo poważne.</p> <p>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.</p>
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).	<p>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.</p> <p>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.</p>

2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, potykania, 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).	-

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?	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: <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	Produkt Loqtorzi w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksellem 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: <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); 	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
	<ul style="list-style-type: none">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://europacolopolska.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 26. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących Loqtorzi we wskazaniu rak płaskonabłonkowy przełyku (OSCC/ ESCC)

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NCT04437212 A Phase II Prospective, Open-label Clinical Trial of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Perioperative Toripalimab in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer	II	Nieznany	1	01.07.2020	31.12.2021	31.12.2023	20	Study Details Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Perioperative Toripalimab in Locally Advanced Esophageal Cancer ClinicalTrials.gov	-
NCT04229849 A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter Phase II Trial of Anrotinib Plus Toripalimab Versus Toripalimab for Following Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Chemotherapy Failure	II	Nieznany	2	01.2020	01.2021	01.2021	164	Researcher View Anrotinib Plus Toripalimab Versus Toripalimab in Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT04177797 A Single Arm Trial of Toripalimab With Neoadjuvant Carboplatin and Paclitaxel for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Nieznany	2 i kolejna	20.03.2020	16.06.2020	31.12.2023	20	Researcher View Toripalimab With Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	He 2022 Link
NCT04804696 Toripalimab With Paclitaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Treatment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	rekrutuje	1	10.02.2021	12.2023	12.2024	53	Researcher View Toripalimab With Paclitaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Treatment for Esophageal Squamous Cell	-

								Carcinoma ClinicalTrials.gov	
NCT04880811 Phase 2 Study of Afatinib Plus Toripalimab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma With EGFR Overexpression or EGFR Amplification	II	Nieznany	2 i kolejna	07.2021	10.2022	05.2023	43	Study Details Afatinib Plus Toripalimab in Previously Treated ESCC With EGFR Overexpression or EGFR Amplification ClinicalTrials.gov	-
NCT03829969 A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Compare Toripalimab Injection (JS001) Combined With Standard Chemotherapy Versus Placebo Combined With Standard Chemotherapy in Treatment of Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC) Without Previous Systemic Chemotherapy	III	Zakończone	1	31.01.2019	22.03.2021	30.09.2023	514	Researcher View Toripalimab or Placebo With Paclitaxel and Cisplatin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	Wyniki na clinicaltrials.gov Link
NCT05791136 Toripalimab After Radiotherapy Alone in Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Phase II Clinical Trial	II	Jeszcze nie rekrutuje	1	04.2023	30.04.2024	30.06.2026	30	Researcher View Immunotherapy After Radiotherapy in Elderly ESCC ClinicalTrials.gov	-
NCT04005170 A Phase II Trial of Combination of Toripalimab and Definitive Chemoradiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Zakończone	1	25.06.2019	31.12.2020	31.07.2022	42	Researcher View Combination of Toripalimab and Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer ClinicalTrials.gov	-

NCT06187597 Efficacy and Safety of Toripalimab After Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Multicenter, Randomized, Phase II Trial (EC-CRT-007)	II	Rekrutuje	1	01.03.2024	31.12.2026	31.12.2028	140	Researcher View Consolidation of Toripalimab After Chemoradiotherapy in Elderly Esophageal Cancer (EC-CRT-007) ClinicalTrials.gov	-
NCT06588335 A Single-Center, Exploratory Study of BTLA Inhibitor (JS004) Combined with Toripalimab and Chemotherapy in the Perioperative Treatment of Resectable Locally Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Jeszcze nie rekrutuje	1	30.09.2024	30.09.2025	30.09.2026	20	Researcher View BTLA Inhibitor (JS004) Combined with Toripalimab and Chemotherapy in the Perioperative Treatment of Resectable Locally Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT04644250 Phase II of Toripalimab Chemoradiotherapy in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-center, Open Label, Single-arm Exploratory Clinical Research	II	Nieznany	1	01.09.2020	01.03.2022	01.03.2024	32	Researcher View Combination of Toripalimab and Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT04888403 A Prospective Study on the Safety and Effectiveness of Toripalimab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Nieznany	1	31.12.2021	20.07.2022	20.07.2022	45	Researcher View Exploring the Safety and Effectiveness of Toripalimab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy in the Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-

NCT06385730 Neoadjuvant PD-1 Blockade (Toripalimab) Monotherapy for Elderly Patients With Locally Advanced Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Phase II Trial	II	Rekrutuje	1	17.06.2024	05.2025	05.2027	60	Researcher View Neoadjuvant PD-1 Blockade for Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma (BLESS) ClinicalTrials.gov	-
NCT04006041 A Phase II Trial of Combination of Toripalimab and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Nieznany	1	26.06.2019	30.06.2020	31.12.2020	44	Study Details Combination of Toripalimab and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer ClinicalTrials.gov	-
NCT02915432 A Multi-Center, Open Label Phase Ib/II Clinical Study to Evaluate JS001 in Patients With Advanced Gastric Adenocarcinoma, Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Nasopharyngeal Carcinoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	I/II	Nieznany	1	12.2016	19.02.2020	30.04.2022	401	Researcher View The Study to Evaluate Toripalimab (JS001) in Patients With Advanced GC, ESCC, NPC, HNSCC ClinicalTrials.gov	Chang 2022, Wei 2021, Wang 2021, Wang 2019 Link
NCT04084158 A Phase II, Randomized, Open Label, Multi-center Design Study of Toripalimab Given Before and After Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Zawieszony	1	07.09.2019	30.12.2021	30.12.2021	100	Researcher View A Study of Toripalimab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov	-
NCT05427396 A Phase I Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, of Recombinant Humanized Anti-BTLA Monoclonal Antibody (JS004) Injection Combined With Oripalimab in Patients With Advanced Solid Tumors	I	rekrutuje	2 i kolejna	09.08.2022	31.08.2024	31.08.2025	198	Researcher View A Phase I Clinical Study of Recombinant Humanized Anti-BTLA Monoclonal Antibody (JS004) Injection Combined With Toripalimab Injection in Patients With Advanced Solid Tumors ClinicalTrials.gov	-

NCT04844385 A Prospective Single-arm Phase II Study of Toripalimab Plus Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma	II	Aktywny, nie rekrutuje	2 i kolejna	20.02.2021	20.12.2024	20.12.2024	124	Researcher View Toripalimab Plus Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT05996484 Anlotinib in Combination With Toripalimab and Chemotherapy for Neoadjuvant Treatment of Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Phase II Clinical Study	II	Jeszcze nie rekrutuje	1	09.2023	11.2024	07.2026	25	Researcher View Neoadjuvant Therapy of Anlotinib Combined With Toripalimab and Chemotherapy for Resectable Esophageal Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT05163483 Tucidinostat in Combination With PD-1 Inhibitor and Bevacizumab as Late-line Treatment in Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer, Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction and Gastric Adenocarcinoma	II	Rekrutuje	2 i kolejna	01.07.2022	01.12.2023	01.12.2025	87	Researcher View Tucidinostat Plus PD-1 Inhibitor and Bevacizumab for Advanced Esophagus Cancer, AEG, Gastric Cancer ClinicalTrials.gov	-
NCT05424432 Short Course Neoadjuvant Chemo-radiotherapy Plus Anti-PD-1 Antibody (Toripalimab) for Locally Advanced Resectable Squamous Cell Carcinoma of Esophagus (SCALE-2)	II	Rekrutuje	1	29.04.2022	31.12.2023	31.12.2024	63	Researcher View Short Course Neoadjuvant Chemo-radiotherapy Plus Toripalimab for Locally Advanced Resectable Squamous Cell Carcinoma of Esophagus ClinicalTrials.gov	-

NCT06281886 Induction Immuno-chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy With or Without Apatinib in Unresectable, Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Open-label, Randomized, Controlled Phase II Clinical Trial	II	Rekrutuje	1	01.12.2023	01.12.2026	01.12.2026	170	Researcher View Induction Immuno-chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy With or Without Apatinib in Unresectable, Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT06509568 Comparison of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Immunotherapy With Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in the Treatment for Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Multi-center, Phase II Randomized Clinical Study	II	Rekrutuje	?	01.08.2024	01.08.2025	01.08.2026	92	Researcher View Neoadjuvant ChemoRadiotherapy Followed by Immunotherapy and Surgery for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (CRIS-2 Trial) ClinicalTrials.gov	-
NCT04848753 A Phase III Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Perioperative Toripalimab (JS001) Combined With Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Resectable Locally Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	III	Aktywne, nie rekrutuje	kolejna	23.06.2021	12.05.2027	12.05.2027	663	Researcher View Perioperative Toripalimab (JS001) Combined With Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Resectable Locally Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma ClinicalTrials.gov	-
NCT06020885 Fraction Dose Escalation of Split-course Hypofractionated Concurrent Chemoradiotherapy Following Induction Chemo-immunotherapy in Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Carcinoma: a Phase I Study.	I	Rekrutuje	kolejna	01.08.2023	31.01.2024	31.07.2024	18	Researcher View Fraction Dose Escalation of Split-course Hypofractionated Concurrent Chemoradiotherapy Following Induction Chemo-	-

								immunotherapy in Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Carcinoma: a Phase I Study. ClinicalTrials.gov	
NCT04280822 A Phase III, Randomized Controlled Study of Neo-adjuvant Toripalimab (JS001) in Combination With Chemotherapy Versus Neo-adjuvant Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma	III	Rekrutuje	1	21.04.2020	02.12.2023	02.03.2028	400	Researcher View Neo-adjuvant Immunotherapy Versus Neo-adjuvant Chemotherapy for Resectable Esophageal Carcinoma ClinicalTrials.gov	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 29.11.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 27. 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	(cisplatin and paclitaxel combination therapy) OR (in combination with cisplatin and paclitaxel) OR (cispaltin and paclitaxel chemotherapy)	5 525
#5	Esophageal squamous cell carcinoma OR oesophageal squamous cell carcinoma or ESCC or OSCC	39 791
#6	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND #5	10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. 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”	0
#4	(cisplatin and paclitaxel combination therapy) OR (in combination with cisplatin and paclitaxel) OR (cispaltin and paclitaxel chemotherapy)	1 237
#5	esophageal squamous cell carcinoma OR oesophageal squamous cell carcinoma or ESCC or OSCC	2 127
#6	#1 AND #2 AND #4 AND #5	5

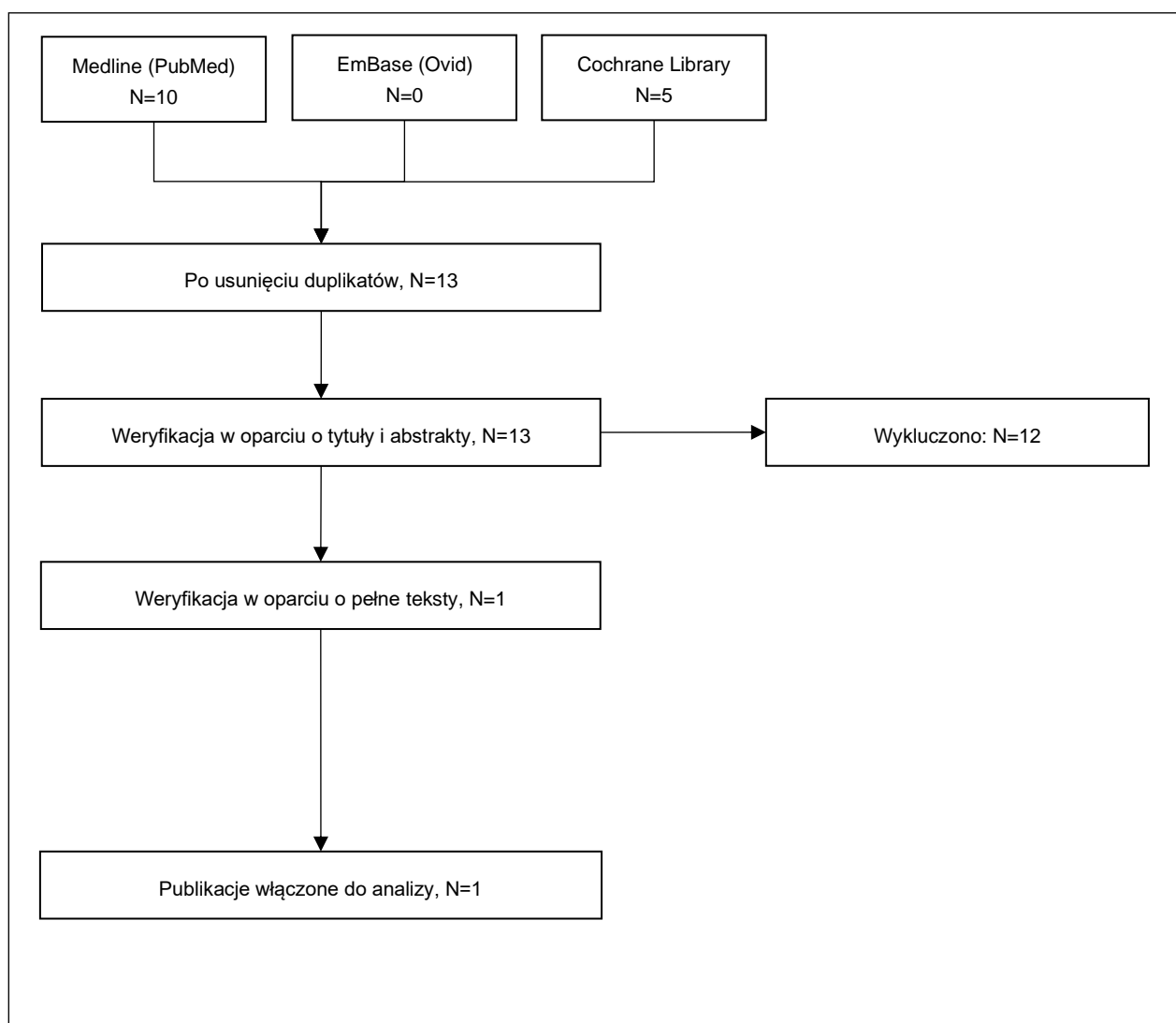
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. 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	(cisplatin and paclitaxel combination therapy) OR (in combination with cisplatin and paclitaxel) OR (cispaltin and paclitaxel chemotherapy).af	363
#11	(esophageal squamous cell carcinoma OR oesophageal squamous cell carcinoma or ESCC or OSCC).af	40 221
#12	6 and 9 and 10 and 11	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



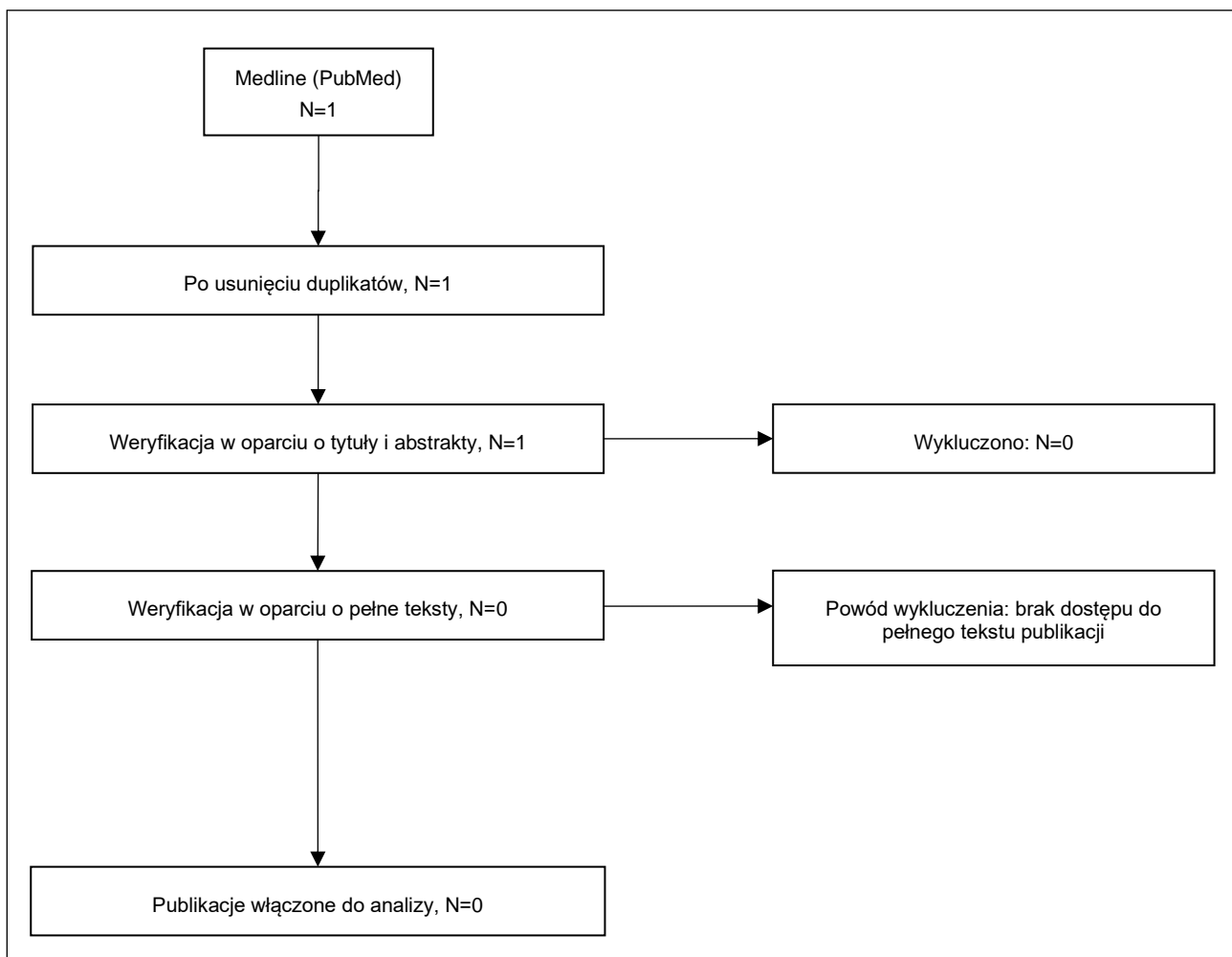
11.7. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Loqtorzi [data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 873 810
#2	(Loqtorzi) OR (toripalimab) Toripalimab OR JS001 OR TAB001	408
#3	(cisplatin and paclitaxel combination therapy) OR (in combination with cisplatin and paclitaxel) OR (cispaltin and paclitaxel chemotherapy)	5 523
#4	esophageal squamous cell carcinoma OR oesophageal squamous cell carcinoma or ESCC or OSCC	39 706
#5	(#1) AND (#2) AND (#3) AND (#4)	1

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji analiz HTA



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Loqtorzi

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT