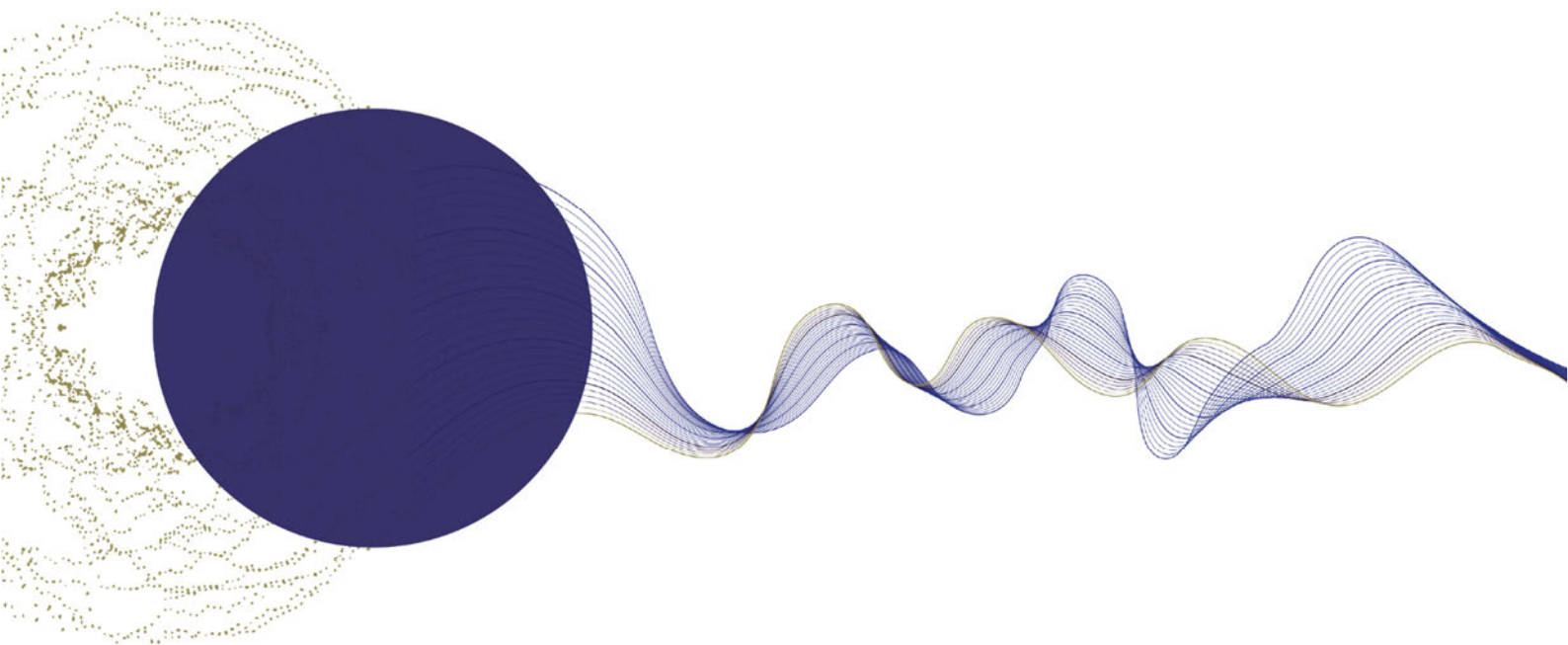




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tiselizumab (Tevimbra®) w I linii leczenia raka jamy nosowo- gardłowej

WERSJA 1.0,
KRAKÓW 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 lutego 2026 r.

Dokument podlegał aktualizacji w zakresie rekomendacji finansowych w dniu 26 marca 2026 r.

Niniejsza analiza, stanowiąca część raportu HTA, została przygotowana w odpowiedzi na zaproszenie Ministerstwa Zdrowia do złożenia wniosku refundacyjnego w zakresie leczenia nowotworu jamy nosowo-gardłowej.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta merytoryczna i językowa: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeOne Medicines Poland Sp. z o. o.

ul. T. Czackiego 15/17

00-043 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	4
1. Cel analizy problemu decyzyjnego.....	6
2. Problem zdrowotny	7
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	7
2.2. Epidemiologia.....	8
2.2.1. Dane światowe	8
2.2.2. Dane polskie	9
2.2.3. Liczebność populacji docelowej.....	10
2.3. Etiopatogeneza.....	10
2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	11
2.5. Rokowanie.....	12
2.6. Leczenie	15
2.6.1. Postępowanie terapeutyczne.....	15
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	18
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	19
3. Wytyczne praktyki klinicznej	21
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	25
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	25
4.2. Rekomendacje finansowe	26
5. Aktualna praktyka kliniczna.....	27
6. Uzasadnienie wyboru komparatorów	28
7. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	29
8. Charakterystyka ocenianych interwencji i komparatorów.....	30
8.1. Tislelizumab.....	30
8.2. Chemioterapia standardowa.....	33
9. Bibliografia	35
10. Spis tabel i rysunków.....	38
Aneks A. Materiały dodatkowe.....	39
A.1. Ocena stopnia zaawansowania NPC	39
A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny	40

Indeks skrótów

AHS	Służba Zdrowia Alberta <i>Alberta Health Service</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASR	Wskaźnik standaryzowany wiekiem <i>Age-standardized ratio</i>
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA <i>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</i>
CCRT	Chemioradioterapia <i>Concurrent chemoradiotherapy</i>
CIS	Cisplatyna <i>Cisplatinum</i>
EBV	Wirus Epsteina-Barr <i>Epstein-Barr virus</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>European Society for Medical Oncology</i>
EURACAN	<i>Expert Care for Rare Adult Solid Cancers</i>
FU	Fluorouracyl <i>Fluorouracil</i>
GEM	Gemcytabina <i>Gemcitabine</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
IC	Chemioterapia indukcyjna <i>Induction chemotherapy</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IQWiG	Niemiecka Agencja HTA <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Amerykański panel ekspertów <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPC	Rak jamy nosowo-gardłowej <i>Nasopharyngeal carcinoma</i>
PBAC	Australijska agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki -1 <i>Programmed cell death receptor 1</i>
PD-L1/-L2	Ligand receptora programowanej śmierci -1/ -2 <i>Programmed death ligand -1/-2</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SMC	Szkocka agencja HTA <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TIS	Tislelizumab
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworów oceniająca guz pierwotny, węzły chłonne i przerzuty <i>(Tumor, Lymph Nodes, Metastases)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>

1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w skojarzeniu z gemcytabiną (GEM) i cisplatyną (CIS) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC, *nasopharyngeal carcinoma*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

- opis problemu zdrowotnego,
- wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
- aktualny status refundacyjny i rejestracyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania terapii tislelizumabem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych z uzasadnieniem, z którymi należy porównać terapię tislelizumabem w analizach oceny technologii medycznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak jamy nosowo-gardłowej (NPC, *nasopharyngeal carcinoma*) (ICD-10: C11) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka wyściełającego nosogardło, czyli górną część gardła położoną za jamą nosową i powyżej podniebienia miękkiego (Rysunek 1). Należy do grupy nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi, charakteryzujących się odmienną etiologią, przebiegiem klinicznym oraz odpowiedzią na leczenie w porównaniu z innymi nowotworami tej okolicy [1, 2].

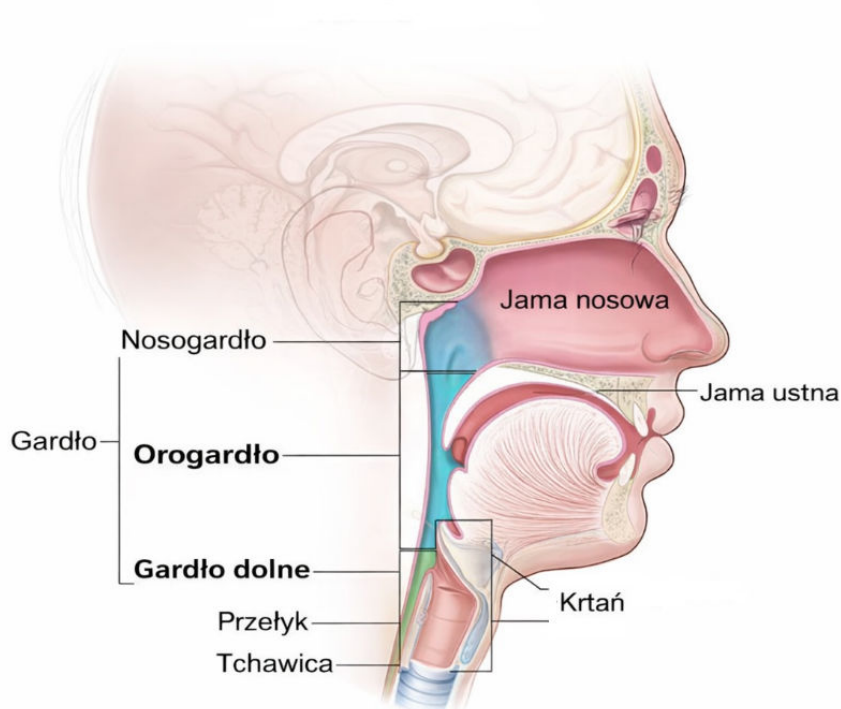
Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), rak NPC pod względem histologicznym dzieli się na dwa główne typy:

- rak płaskonabłonkowy rogowaciejący;
- rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący:
 - zróżnicowany,
 - niezróżnicowany [2].

Raki nierogowaciejące (zróżnicowane i niezróżnicowane), stanowią zdecydowaną większość przypadków NPC i są silnie związane z zakażeniem wirusem Epsteina–Barr (EBV) [1, 3].

Rysunek 1.

Anatomia gardła – opracowanie własne na podstawie *Nasopharyngeal Cancer Treatment* [1]



2.2. Epidemiologia

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji, w niniejszym rozdziale przedstawione zostały najlepsze dostępne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz umieralności z powodu NPC.

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Dane zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że 5-letnie rozpowszechnienie NPC (ICD-10:C11) w 2022 r., wynosiło blisko 360 tys. przypadków na świecie. Około 84% przypadków NPC dotyczy populacji azjatyckiej, natomiast Europejczycy stanowili zaledwie 4% chorych [4]. Różnice w zachorowalności na NPC między poszczególnymi regionami świata wynikają ze współdziałania czynników środowiskowych i stylu życia, infekcji wirusem EBV oraz uwarunkowań genetycznych populacji [5].

ZAPADALNOŚĆ

Dane GLOBOCAN wskazują, że w 2022 r. odnotowano blisko 120,5 tys. przypadków NPC na świecie, z czego w Europie zachorowało 4,5 tys. osób (4% wszystkich światowych zachorowań). Liczba chorych na NPC plasuje go na 23. miejscu pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe. Standaryzowany wiekiem wskaźnik (ASR, *age-standardized ratio*) zapadalności na NPC wynosił w 2022 r. 1,3 na 100 tys. [4]. Dane dotyczące stopnia zaawansowania NPC są ograniczone, niemniej szacuje się że w Europie około 70% pacjentów z NPC diagnozowanych jest w stadium zaawansowanym [6].

UMIERALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN, w 2022 r. NPC był 21. co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów, z liczbą zgonów na świecie wynoszącą 73,5 tys., natomiast wskaźnik ASR dla umieralności na świecie wynosił 0,7 na 100 tys. [4].

2.2.2. Dane polskie

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi raportowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), w Polsce w 2021 r. 5-letnie rozpowszechnienie NPC wyniosło 530 osób (Tabela 1) [7].

Tabela 1.
Chorobowość NPC w Polsce w 2021 r. według KRN [7]

Rok	Płeć	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat
2021	Kobiety	43	103	155	282
	Mężczyźni	123	275	375	617
	Ogółem	166	378	530	899

ZAPADALNOŚĆ

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w Polsce w latach 2021, 2022 i 2023 rozpoznano odpowiednio 185, 160 i 152 przypadków NPC. Liczba zachorowań z lat 2021-2023 według grup wiekowych wskazuje, że częstość NPC wśród dorosłych rośnie wraz z wiekiem, a najwyższe wartości obserwuje się zwykle u osób po 45. roku życia (Tabela 2) [7].

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia zaawansowania choroby u nowo zdiagnozowanych pacjentów z NPC.

Tabela 2.
Zachorowania na NPC u dorosłych według grup wiekowych – dane KRN [7]

Rok	Liczba zachorowań na NPC wg grup wiekowych													
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2021	3	1	0	10	14	14	19	22	29	26	29	8	6	2
2022	1	2	4	10	9	14	12	25	17	24	18	8	10	6
2023	1	0	2	6	4	20	13	17	21	18	18	15	12	2

UMIERALNOŚĆ

Dane z KRN wskazują, że w 2021, 2022 i 2023 r. w Polsce odnotowano odpowiednio 107, 116 i 112 zgonów wśród pacjentów z NPC [7].

2.2.3. Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowanej na potrzeby HTA wynosi 47 pacjentów w 1. roku refundacji oraz 47 w 2. roku refundacji. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w analizie wpływu na budżet, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Tevimbra®.

2.3. Etiopatogeneza

Szczegółowa etiopatogeneza NPC jest złożona i **nie została jeszcze w pełni poznana**. Przyjmuje się, że proces powstawania nowotworu wynika z interakcji czynników genetycznych, środowiskowych oraz wirusowych (Rysunek 2) [8].

Za główne czynniki ryzyka rozwoju tego schorzenia w krajach o niskiej zapadalności, takich jak kraje obu Ameryk i Europy (w tym Polska), uznaje się **palenie tytoniu oraz picie alkoholu**. Czynniki te są szczególnie powiązane z rogowaciejącym rakiem płaskonabłonkowym (typ 1 wg WHO) [8, 9].

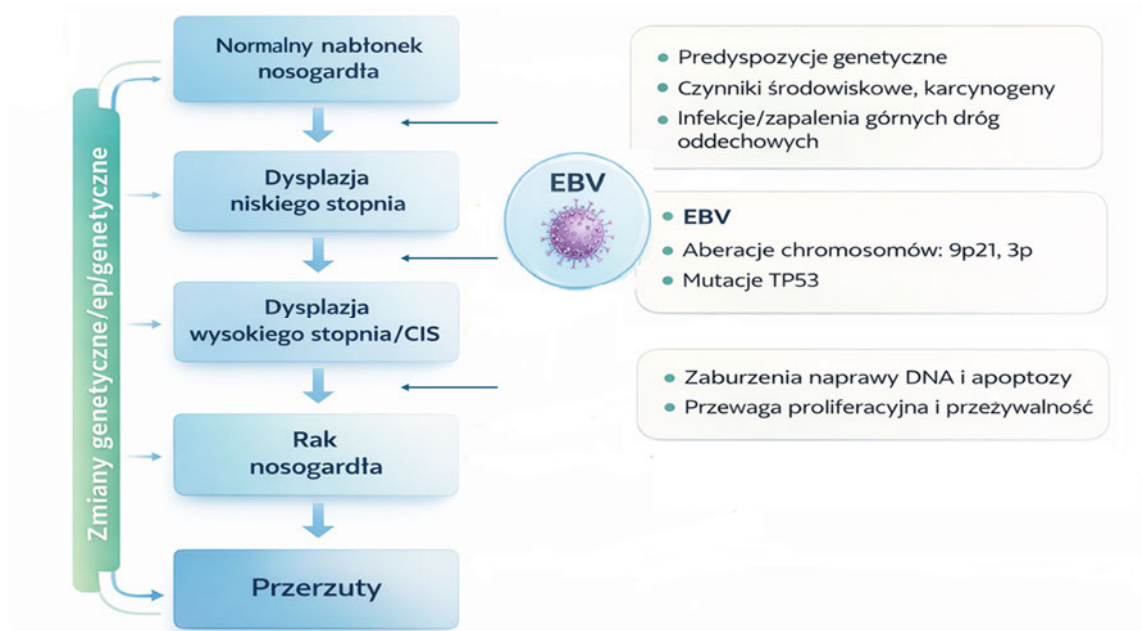
W przypadku regionów o wysokim ryzyku zachorowania (obszary endemiczne, głównie Chiny i Azja Południowo-Wschodnia), kluczową rolę odgrywają zakażenia wirusowe, a w szczególności **infekcja wirusem Epsteina-Barr (EBV)**. Większość przypadków w tych obszarach jest bezpośrednio związana z EBV, a materiał genetyczny wirusa jest wykrywany w niemal wszystkich komórkach nowotworowych typów nierogowaciejących. Czynniki ryzyka upatruje się również w diecie bogatej w **żywność konserwowaną zawierającą nitrozoaminy**, w szczególności w spożywaniu solonych ryb. Choć badano wpływ wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), nie ustalono dotychczas jasnego związku przyczynowego z NPC [8, 9].

Ryzyko zachorowania zwiększa się u osób z określonymi predyspozycjami etnicznymi i rodzinnymi. **Pochodzenie chińskie** jest niezależnym czynnikiem ryzyka, bez względu na miejsce zamieszkania, podwyższone ryzyko obserwuje się także u rdzennych mieszkańców Alaski. Ponadto mężczyźni chorują znacznie częściej – wykazują średnio **2,75-krotnie większe ryzyko rozwoju nowotworu** niż kobiety. Występowanie rodzinnych skupisk zachorowań sugeruje również istotny udział genetyki i wspólnych czynników środowiskowych [8].

Wśród czynników genetycznych sprzyjających zachorowaniu wymienia się specyficzne mutacje w genach **głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I** oraz mutacje antygenów leukocytarnych człowieka (HLA), które zwiększają podatność na transformację nowotworową indukowaną przez wirusa EBV. W procesie onkogenezy kluczowe znaczenie mają utajone geny wirusowe i ich produkty białkowe, takie jak LMP1 (silna onkoproteina aktywująca szlaki sygnałowe, m.in. NF-κB, JNK/AP1), a także *EBNA1*, *LMP2*, *EBER1* i *EBER2* [8].

Rysunek 2.

Patomechanizm powstawania NPC – opracowanie własne na podstawie Saad 2014 [10]



2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

OBRAZ KLINICZNY

Początkowo NPC przebiega zazwyczaj **bezobjawowo**, co sprawia, że ze względu na trudną lokalizację anatomiczną (najczęściej w zachyłku Rosenmüllera) większość przypadków rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium. Objawy kliniczne korelują z zajętymi obszarami anatomicznymi i pojawiają się, gdy nowotwór nacieka sąsiednie struktury lub daje przerzuty. Do najbardziej charakterystycznych objawów należą:

- powiększenie węzłów chłonnych szyi – u około 75–76% chorych; najczęściej jest to pojedyncza, niebolesna, przypadkowo zauważona masa,
- objawy nosowe (nieδροżność nosa, krwawienie, wydzielina) – u około 73% chorych,
- objawy uszne (niedosłuch, jednostronny wysięk w uchu środkowym) – u około 62% chorych,
- bóle głowy – u około 35% chorych [11].

Inne objawy to podwójne widzenie (11%), drętwienie twarzy (8%) oraz porażenie nerwów czaszkowych (20%), zwłaszcza nerwów III, V, VI i XII. W przeciwieństwie do wielu innych nowotworów, **utrata masy ciała i anoreksja są rzadkie** i zazwyczaj sugerują obecność przerzutów odległych. Rak jamy nosowo-gardłowej wykazuje dużą tendencję do tworzenia **przerzutów odległych**, które najczęściej lokalizują się w kościach, wątrobie oraz płucach [11].

ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

W diagnostyce różnicowej NPC bierze się pod uwagę inne schorzenia, takie jak: przerost migdałka gardłowego (zwłaszcza u dorosłych), chłoniaki nieziarnicze, naczyniakowłókniki, polipy choanalne, mononukleozę zakaźną oraz ziarniniakowatość Wegenera. Rozpoznanie ustalane jest w oparciu o **badanie endoskopowe nosogardła** oraz **ocenę histopatologiczną** wycinka pobranego w trakcie biopsji. W przypadku braku widocznej zmiany pierwotnej, biopsja cienkoigłowa przerzutowego węzła chłonnoego szyi z oznaczeniem obecności EBV może wskazać lokalizację nowotworu [8, 11, 12].

Do oceny stopnia zaawansowania choroby i ustalenia sposobu leczenia wymagane jest przeprowadzenie dodatkowych badań obrazowych i laboratoryjnych:

- rezonansu magnetycznego (MRI) twarzy i szyi – jest **najdokładniejszą metodą oceny miejscowego i węzłowego zaawansowania guza**,
- tomografii komputerowej (TK) z kontrastem – kluczowej dla oceny destrukcji kostnej oraz planowania radioterapii,
- pozytronowej tomografii emisyjnej (PET-CT) – w wykrywaniu przerzutów odległych (cecha M) oraz identyfikacji subklinicznych przerzutów do węzłów chłonnych.
- oznaczenia osocznego EBV DNA – wykorzystywanego w badaniach przesiewowych, ocenie rokowania oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie [8, 11, 12].

Z kolei do oceny stopnia zaawansowania powszechnie wykorzystywana jest **skala TNM** (*tumor, lymph nodes, metastases*) wg **UICC/AJCC**, która ocenia guzy pierwotny, węzły chłonne oraz przerzuty (szczegółowo przedstawiono w Aneksie, Tabela 11) [11, 12].

2.5. Rokowanie

Rokowanie u pacjentów z NPC jest zależne od wielu czynników tj. stopień zaawansowania choroby, charakter i rozległość przerzutów, poziom EBV-DNA, zły stan sprawności ogólnej, wiek, płeć, parametry biochemiczne (poziom LDH, stężenie hemoglobiny, poziom albumin), czy obecność niekorzystnych biomarkerów (mutacja TP53, ekspresja LMP1, VEGF, DLL4, PTP4A2, hipermetylacja genów TIPE3 i HOPX) [8, 13–18]. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wybranych czynników wpływających na przewidywane wyniki leczenia w tej grupie pacjentów.

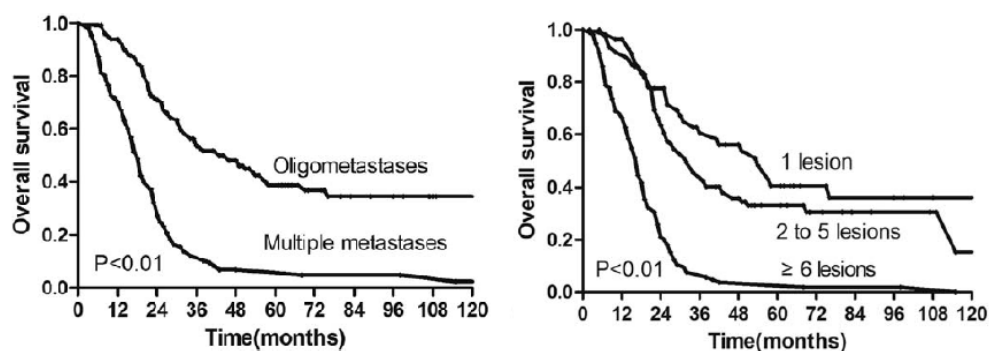
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA

Stopień zaawansowania choroby w momencie postawienia diagnozy jest jednym z ważniejszych czynników determinujących przeżycie pacjenta z NPC. Najkorzystniejsze rokowanie dotyczy chorych w I stadium zaawansowania, u których względny 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi około 82%. Wskaźnik ten ulega systematycznemu obniżeniu wraz z postępem choroby, osiągając 72% w stadium II i spadając do 49% u pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV [8, 13].

CHARAKTER I ROZLEGŁOŚĆ PRZERZUTÓW

Rak jamy nosowo-gardłowej ma najwyższy potencjał przerzutowy spośród wszystkich nowotworów głowy i szyi. W przypadku choroby przerzutowej kluczowe znaczenie ma moment pojawienia się zmian oraz ich liczba. Przerzuty metachroniczne (rozwijające się po zakończeniu pierwotnego leczenia) wiążą się z gorszym rokowaniem niż przerzuty synchroniczne (obecne już w momencie diagnozy). Ponadto pacjenci z tzw. chorobą skąpoprzerzutową (oligometastatyczną), ograniczoną zazwyczaj do mniej niż pięciu zmian przerzutowych lub tylko w jednym narządzie, osiągają znacznie lepsze wyniki przeżycia niż pacjenci z licznymi przerzutami lub rozsiewem wielonarządowym (5-letnie przeżycie całkowite: pacjenci z chorobą skąpoprzerzutową 38,7% vs pacjenci z licznymi przerzutami / rozsiewem wielonarządowym 7,0%) (Rysunek 3) [15–17].

Rysunek 3.
Krzywa przeżycia całkowitego pacjentów z NPC w zależności od rozległości przerzutów [17]



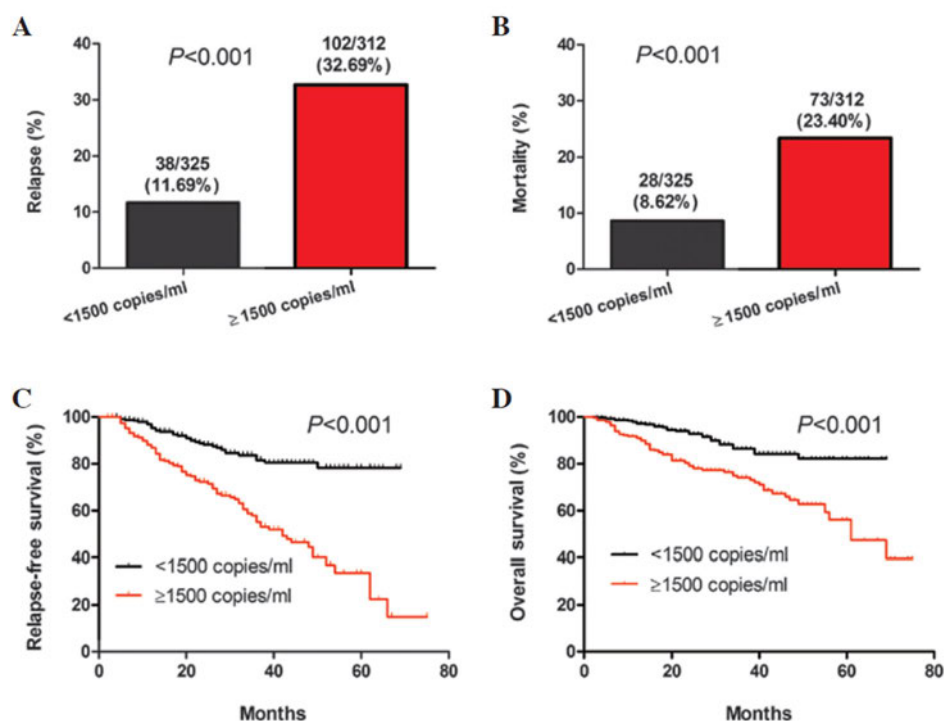
POZIOM DNA WIRUSA EBV

Poziom DNA wirusa EBV (EBV-DNA) w osoczu jest uznawany za jeden z ważniejszych wskaźników prognostycznych. Podwyższone stężenia EBV-DNA silnie korelują z zaawansowanym stadium choroby, zwiększonym ryzykiem przerzutów odległych, większym prawdopodobieństwem nawrotu oraz gorszymi wynikami przeżycia pacjentów z NPC. Wysoki poziom EBV-DNA przed rozpoczęciem terapii pozwala zidentyfikować pacjentów obarczonych podwyższonym ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby i może wskazywać na potrzebę intensyfikacji leczenia. Szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest utrzymywanie się wykrywalnego poziomu EBV-DNA po zakończeniu terapii, co sugeruje obecność choroby resztkowej oraz wysokie ryzyko nawrotu, a wczesne wykrycie tych zmian umożliwia szybką interwencję i dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta [8, 18].

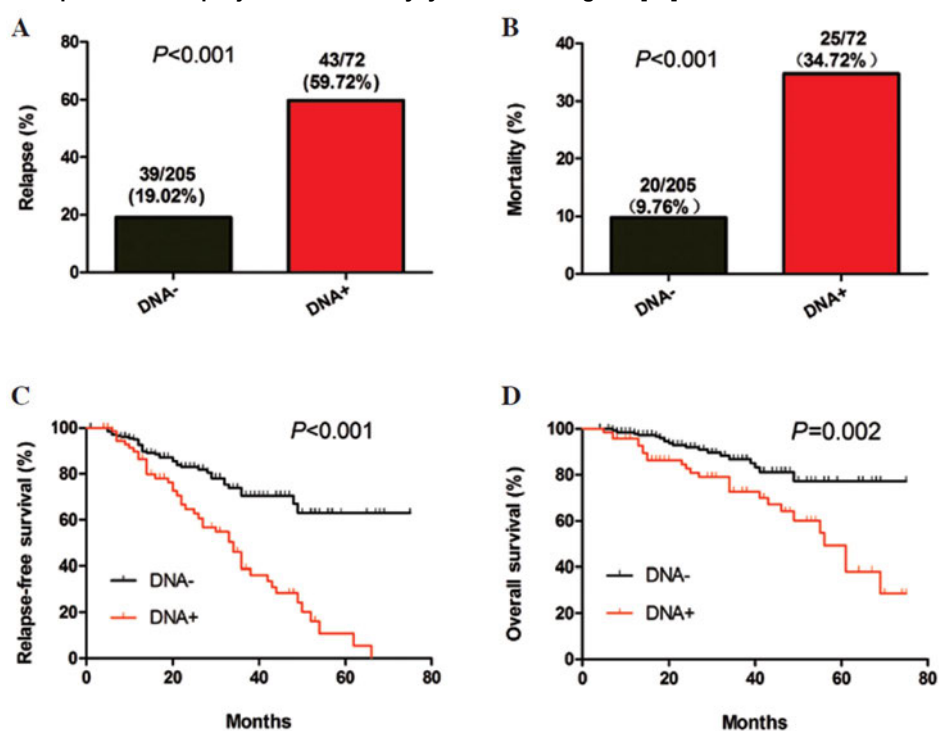
W retrospektywnym badaniu Zhao 2015 obejmującym 637 pacjentów z nowo zdiagnozowanym NPC wykazano, że poziom EBV-DNA przed leczeniem jak i po leczeniu stanowi silny i niezależny marker rokowniczy. Pacjenci z poziomem EBV-DNA ≥ 1500 kopii/ml przed leczeniem oraz z dodatnim poziomem EBV po leczeniu mieli istotnie wyższe ryzyko nawrotu i zgonu oraz krótszy czas wolny od nawrotu i przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi z poziomem < 1500 kopii/ml przed leczeniem lub ujemnym poziomem EBV-DNA po leczeniu (Rysunek 4, Rysunek 5). Dane te wskazują, że wysoki

poziom EBV-DNA zarówno przed jak i po terapii, jednoznacznie wiąże się z niekorzystnym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem [19].

Rysunek 4.
Poziom EBV-DNA u pacjentów z NPC przed leczeniem a ryzyko nawrotu i zgonu [19]



Rysunek 5.
Poziom EBV-DNA po leczeniu u pacjentów z NPC a ryzyko nawrotu i zgonu [19]



2.6. Leczenie

2.6.1. Postępowanie terapeutyczne

W postępowaniu terapeutycznym w NPC zastosowanie mają leczenie operacyjne, radioterapia, chemioterapia oraz immunoterapia. Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej zależy ściśle od stadium zaawansowania nowotworu oraz ogólnego stanu chorego [5, 20].

RADIOTERAPIA

Radioterapia pozostaje fundamentem leczenia NPC ze względu na wysoką promienioczułość tego nowotworu oraz trudną lokalizację anatomiczną ograniczającą dostęp chirurgiczny. Standardem technologicznym o udowodnionej precyzji i mniejszej toksyczności jest radioterapia z modulacją intensywności wiązki, która umożliwia podanie wysokich dawek na obszar guza przy jednoczesnym oszczędzeniu struktur krytycznych, takich jak pień mózgu czy ślinianki [21]. Wskazaniem do samodzielnej radioterapii (bez chemioterapii) jest stadium I według klasyfikacji TNM-9 (T1N0M0), gdzie technologia ta pozwala na osiągnięcie wysokich wskaźników kontroli miejscowej [5, 22]. Radioterapia jest również integralną częścią leczenia skojarzonego w stadiach miejscowo zaawansowanych oraz elementem leczenia konsolidującego u pacjentów z chorobą oligoprzerzutową (stadium IVA), którzy odpowiedzieli na chemioterapię [22].

Dla pacjentów z nawrotem miejscowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego (stadium T3-T4), technologią z wyboru jest ponowne napromienianie przy użyciu techniki IMRT (radioterapia o modulowanej intensywności). Wskazaniem do reirradiacji jest nieresekcyjny nawrót miejscowy u pacjentów, u których upłynął co najmniej rok od pierwotnego leczenia i którzy nie wykazują ciężkiej toksyczności popromiennej. Przeciwwskazaniem jest krótki czas od zakończenia pierwszej RT (poniżej 12 mies.), obecność rozległej martwicy tkanek w polu napromieniania oraz naciekanie dużych naczyń, stwarzające ekstremalnie wysokie ryzyko krwotoku [23].

LECZENIE OPERACYJNE

Rola leczenia chirurgicznego w NPC dotyczy głównie przypadków nawrotowych lub wybranych wczesnych stadiów [21]. Technologia endoskopowej nasofaryngektomii zyskuje na znaczeniu jako alternatywa dla reirradiacji w nawrotach miejscowych stadium T1-T2, oferując lepszy profil bezpieczeństwa i wyższe wskaźniki przeżycia (86% vs 68% w ciągu 3 lat) [23, 24]. W przypadku bardziej rozległych nawrotów naciekających przestrzeń przygardłową stosowana jest technika "*maxillary swing*", zapewniająca szeroki dostęp chirurgiczny kosztem większej inwazyjności [21].

Wskazaniem do chirurgii ratującej jest operacyjny nawrót miejscowy bez przerzutów odległych oraz histologia gruczolakoraka, który jest mniej wrażliwy na promieniowanie [21, 23]. Natomiast

bezwzględny przeciwwskazaniem do resekcji jest bezpośrednie naciekanie tętnicy szyjnej wewnętrznej (odległość <0,5 cm), rozległe zajęcie podstawy czaszki w stopniu uniemożliwiającym uzyskanie czystych marginesów oraz obecność nieoperacyjnych, przerzutowych węzłów chłonnych szyi [21, 23, 24].

CHEMIOTERAPIA

Leczenie systemowe w NPC ewoluowało w kierunku intensyfikacji schematów skojarzonych, w celu redukcji ryzyka przerzutów odległych. Standardem w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej (stadium II i III wg TNM-9) jest jednoczesna chemioradioterapia, często poprzedzona chemioterapią indukcyjną. Dostępne dowody naukowe wskazują, że dublet gemcytabiny z cisplatyną jest technologią preferowaną w schemacie chemioterapii indukcyjnej ze względu na najlepszą tolerancję i profil bezpieczeństwa [22]. Istotnym elementem strategii adiuwantowej jest zastosowanie kapecytabiny po zakończeniu chemioradioterapii, co u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka istotnie poprawia przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (*failure-free survival*) [5, 22]. Wskazaniem do intensyfikacji leczenia systemowego są stadia zaawansowane oraz obecność czynników ryzyka, takich jak wysoki poziom osoczowego EBV-DNA przed leczeniem (4000 kopii/ml) [22].

Chemioterapia wykorzystywana jest również w leczeniu systemowym pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego o założeniu radykalnym takiego jak radioterapia lub chirurgia ratunkowa [1, 5, 22]. Leki oparte na platynie (cisplatyna lub karboplatyna), stanowią trzon terapii łączonej. Standardowym połączeniem z platyną I linii leczenia jest gemcytabina, natomiast 5-fluorouracyl i docetaksel stosowane są rzadziej, często dopiero w kolejnych liniach leczenia lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania gemcytabiny [1, 22]. Głównym przeciwwskazaniem do stosowania schematów opartych na platynie jest istotna niewydolność nerek, zły stan sprawności pacjenta (ECOG > 2) oraz ciężkie choroby współistniejące ograniczające wydolność narządową [23].

IMMUNOTERAPIA

Inhibitory punktów kontrolnych PD-1, w ostatnich latach najsilniej przeddefiniowały standardy leczenia NPC. Zastosowanie tych leków obejmuje zarówno leczenie skojarzone w stadiach miejscowo zaawansowanych, jak i terapię systemową w chorobie nawrotowej i przerzutowej, wykazując wysoką aktywność kliniczną [22].

Immunochemioterapia w stadium miejscowo zaawansowanym

W leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej dąży się obecnie do intensyfikacji standardowej chemioradioterapii (CCRT) poprzez dodanie przeciwciał anty-PD-1 w różnych sekwencjach np.:

- dodanie sintilimabu do chemioterapii indukcyjnej (IC) oraz do późniejszej chemioradioterapii (CCRT),

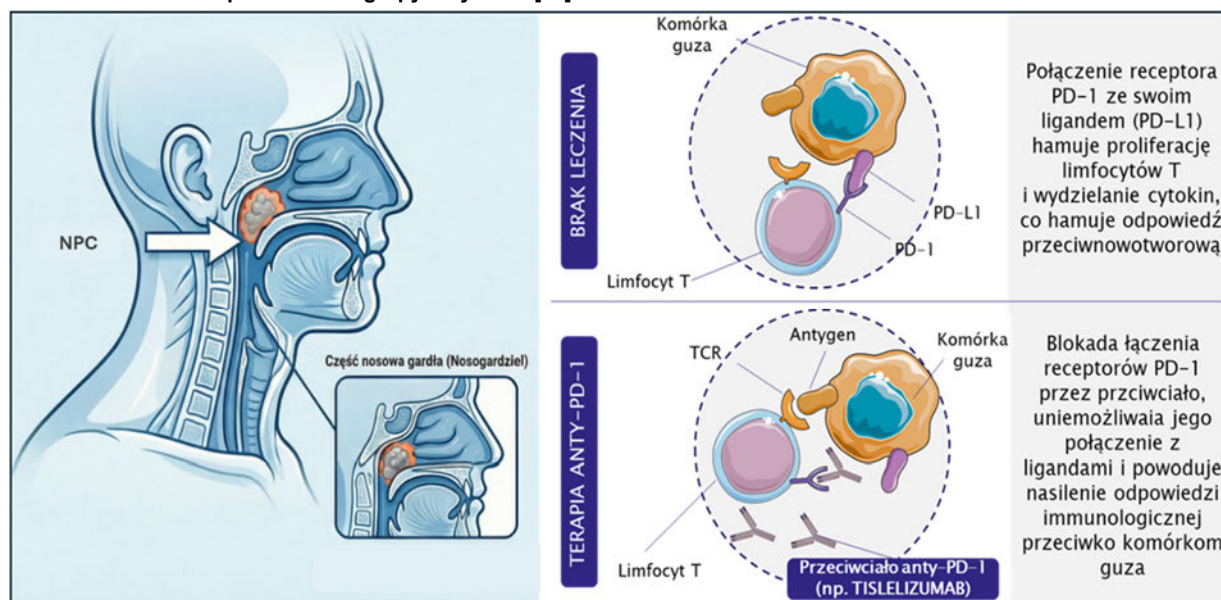
- podejście typu "sandwich", w którym toripalimab podawany jest zarówno w fazie indukcji, jak i adiuwantowo,
- adiuwantowe stosowanie kamrelizumabu po zakończeniu IC i CCRT u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [22].

Należy jednak zaznaczyć, że na terenie Europy przeciwciała anti-PD-1 nie posiadają obecnie rejestracji w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NPC, a powyższe schematy wymieniane są w wytycznych praktyki klinicznej w kontekście badań klinicznych. Oznacza to, że w leczeniu tej grupy pacjentów nadal stosuje się przede wszystkim chemioradioterapię [5, 22, 25].

Immunochemioterapia pierwszego rzutu w chorobie nawrotowej lub przerzutowej

W leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego lub przerzutowego NPC nowym i preferowanym podejściem terapeutycznym w tej grupie pacjentów jest łączenie standardowej chemioterapii opartej na platynie (najczęściej gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną) z przeciwciałem anti-PD-1 [22, 23]. Kluczowym mechanizmem działania stosowanych przeciwciał monoklonalnych, takich jak tislelizumab, jest blokowanie receptora programowanej śmierci 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T. W warunkach fizjologicznych szlak PD-1 hamuje nadmierną aktywność układu odpornościowego. Tislelizumab, wiążąc się z PD-1, kompetencyjnie blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2, co znosi hamujący sygnał i wzmacnia zdolność limfocytów T do walki z komórkami nowotworowymi (Rysunek 6) [26].

Rysunek 6.
Mechanizm działania przeciwciał z grupy anti-PD-1 [26]



Trzy kluczowe badania fazy III dla tislelizumabu, toripalimabu oraz kamrelizumabu konsekwentnie wykazały przewagę immunochemioterapii nad samą chemioterapią w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji. Analiza podgrup wskazuje również, że korzyść z dodania immunoterapii jest niezależna od statusu ekspresji PD-L1, co odróżnia NPC od wielu innych nowotworów głowy i szyi [22,

23]. Obecnie w Europie w leczeniu NPC są zarejestrowane dwa przeciwciała – tislelizumab oraz toripalimab – w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, oba posiadające tożsame wskazanie rejestracyjne, tj. leczenie nawrotowego (niekwalifikującego się do zabiegu chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowego NPC [25–27].

Monoterapia i immunoterapia kolejnych rzutów

Dla pacjentów, u których doszło do progresji po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie, immunoterapia w monoterapii stanowi skuteczną alternatywę dla kolejnych linii chemioterapii. Badanie porównujące pembrolizumab z chemioterapią z wyboru lekarza wykazało, że choć immunoterapia nie poprawiła istotnie przeżycia całkowitego, charakteryzowała się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa i mniejszą toksycznością [22, 23]. Inne dostępne opcje w monoterapii obejmują niwolumab, toripalimab oraz penpulimab, przy czym jedynie ostatni uzyskał zatwierdzenie FDA do stosowania w monoterapii po niepowodzeniu chemioterapii i co najmniej jednej innej linii leczenia [23].

2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

W ocenie skuteczności terapii onkologicznych, w tym NPC, wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym przede wszystkim związane z przeżyciem pacjenta oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. Wśród najczęściej ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się m.in.:

- przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) – czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR *duration of response*) – czas mierzony od momentu, uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub zgonu.

Do oceny progresji i odpowiedzi na leczenie w NPC stosowane są kryteria odpowiedzi RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Zastosowanie kryteriów RECIST możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, pozwalające na ocenę rozmiaru guza (zmiana mierzalna) [28].

W głównym badaniu dla tislelizumabu (RATIONALE-309) korzystano z kryteriów RECIST w wersji 1.1., w ramach, których definiuje się:

- całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, *complete response*),
- częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*),
- stabilizację choroby (SD, *stable disease*),
- progresję choroby (PD, *progressive disease*) [28].

Definicje poszczególnych odpowiedzi przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Kryteria odpowiedzi RECIST 1.1. [28]

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria odpowiedzi RECSIT 1.1.
CR	• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
PR	• $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR
SD	• brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
PD	• co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

Do oceny jakości życia pacjentów z nowotworami mogą być wykorzystywane różne kwestionariusze i narzędzia. W przypadku badania rejestracyjnego dla terapii tislelizumabem (RATIONALE-309) wykorzystano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-H&N35 [29].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*), umożliwiające odpowiednią klasyfikację i ujednoliconą nomenklaturę zdarzeń niepożądanych. W głównym badaniu klinicznym dla ocenianej interwencji (RATIONALE-309) korzystano z kryteriów CTCAE w wersji 5.0 [29].

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

Obciążenie społeczne związane z NPC manifestuje się przede wszystkim w postaci negatywnych objawów, jakich doświadczają pacjenci w zaawansowanych stadiach choroby, a także ich wpływu na jakość życia.

W prospektywnym badaniu (Hammerlid i wsp. 2001) oceniającym jakość życia pacjentów z nowotworami głowy i szyi w momencie rozpoznania choroby, chorzy z NPC charakteryzowali się jedną z najniższych ocen globalnej jakości życia. W porównaniu z innymi lokalizacjami nowotworu wykazywali największe ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym oraz pełnieniu ról życiowych, a także najwyższe nasilenie dolegliwości bólowych, co wiązało się z najczęstszym stosowaniem leków przeciwbólowych. Do najistotniejszych problemów zgłaszanych przez pacjentów z NPC należały trudności w odczuwaniu przyjemności z jedzenia, uczucie ogólnego złego samopoczucia oraz suchość w jamie ustnej [30].

Dodatkowo, pacjenci z NPC doświadczają wysokiego obciążenia zaburzeniami psychicznymi, co wykazano w badaniu Zhan 2024 [31]. Częstość występowania zaburzeń lękowych w całej populacji badanych pacjentów z NPC wyniosła blisko 27%, (dla porównania szacuje się, że zaburzenia lękowe dotyczą około 4% populacji światowej) [31, 32]. Współwystępowanie lęku i depresji stwierdzono u 58% pacjentów z objawami co najmniej jednego z tych zaburzeń. Analiza sieciowa wykazała, że objawy lęku i depresji były ze sobą ściśle powiązane. Najistotniejszymi objawami były: „obniżony nastrój”, „brak energii” oraz „trudności z relaksacją”, a bezsenność okazała się najważniejszym objawem pomostowym, łączącym różne grupy symptomów [31].

OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Pogarszająca się jakość życia pacjentów z NPC prowadzi do obniżenia aktywności zawodowej, a także co za tym idzie, do zwiększenia obciążenia ekonomicznego, nie tylko dla samych chorych, ale także dla budżetu poszczególnych państw. Według danych *Global Burden of Disease* w 2021 r. NPC odpowiadał globalnie za ok. 2,49 mln DALY (*Disability-Adjusted Life Years*). Oznacza to znaczną liczbę utraconych lat życia i sprawności, mimo niskiej zapadalności populacyjnej [33].

Dane polskie dotyczące utraconej produktywności pochodzą ze strony Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Według danych za rok 2024, wydano blisko 500 zaświadczeń lekarskich dotyczących absencji chorobowej, obejmujących ponad 11 tys. dni absencji chorobowej wśród pacjentów z NPC (Tabela 4).

Tabela 4. Świadczenia ZUS wydane w 2024 r. pacjentom z rozpoznaniem ICD-10: C11 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła [34]

Rodzaj świadczenia ZUS		Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (ICD-10: C11)
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	11 359
	Liczba dni absencji chorobowej	496
	Ogółem	18
Orzeczenia rentowe	Pierwszorazowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji4
		Całkowita niezdolność do pracy11
		Częściowa niezdolność do pracy3
		Ogółem40
	Ponowne	Niezdolność do samodzielnej egzystencji7
Świadczenia rehabilitacyjne		Całkowita niezdolność do pracy15
		Częściowa niezdolność do pracy18
	Pierwszorazowe	37
	Ponowne	13

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz stron towarzystw i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia NPC zidentyfikowano 6 dokumentów z lat 2014-2025, w których zawarto zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tabela 5).

W związku z zakresem niniejszej analizy opis zaleceń ograniczono do populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC. Nie uwzględniono zaleceń dotyczących wczesnych stadiów choroby.

Tabela 5.
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi	2014	[20]
NIO-PIB-NCCN (Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy– National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi – adaptacja wytycznych NCCN do warunków polskich opracowana przez ekspertów z NIO-PIB	2025	[35]
Wytyczne zagraniczne			
AHS (Alberta Health Services)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NPC	2021	[36]
ESMO-EURACAN (European Society for Medical Oncology-Expert Care for Rare Adult Solid Cancers)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NPC	2022	[5]
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	Zalecenia dotyczące immunoterapii i badań biomarkerów w nowotworach głowy i szyi	2022	[37]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach nabłonkowych narządów głowy i szyi	2025	[3]

Cel terapeutyczny i ogólne zasady leczenia

U pacjentów, u których nie jest możliwe leczenie radykalne, postępowanie terapeutyczne powinno być ukierunkowane na wydłużenie przeżycia, kontrolę objawów choroby oraz poprawę jakości życia.

I-linia leczenia nawrotowego (niekwalifikującego się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowego raka jamy nosowo-gardłowej

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu I linii nawrotowego (niekwalifikującego się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowego NPC rekomenduje się stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, zwłaszcza z połączeniem gemcytabiny i cisplatyny. Wśród dostępnych opcji terapeutycznych za preferowaną uznaje się kombinację

toripalimabu z gemcytabiną i cisplatyną, wskazywaną przez większość odnalezionych wytycznych (NCCN 2025, NIO-PIB-NCCN 2025, ASCO 2022, ESMO-EURACAN 2022). Inne schematy immunochemioterapii wymieniane w zaleceniach obejmują skojarzenia gemcytabiny i cisplatyny z tislelizumabem, pembrolizumabem, niwolumabem (NCCN 2025, NIO-PIB-NCCN 2025, ASCO 2022) lub kamrelizumabem (ASCO 2022, ESMO-EURACAN 2022). Dodatkowo, u chorych z nierogowaczącą postacią NPC rekomendowane jest stosowanie penpulimabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną lub karboplatiną (NCCN 2025) (Tabela 6). Warto jednak podkreślić, że większość z odnalezionych wytycznych – z wyjątkiem NCCN 2025 – została opublikowana przed rejestracją tislelizumabu do stosowania w analizowanym wskazaniu, które nastąpiło w lipcu 2025 r. Z tego względu terapia tym lekiem uwzględniana jest w części dokumentów (NCCN 2025, NIO-PIB-NCCN 2025, ASCO 2022).

Oprócz schematów immunochemioterapii, w analizowanym wskazaniu jako możliwe do zastosowania wymienia się różne schematy chemioterapii. Obecnie preferowaną i uznawaną za standard terapeutyczny jest terapia dwulekowa polegająca na połączeniu gemcytabiny z cisplatyną. Jego wyższą skuteczność w porównaniu ze schematem cisplatyna + fluorouracyl wykazano w badaniu Zhang i wsp. w 2016 roku [38]. W badaniu tym udowodniono, że zastosowanie gemcytabiny z cisplatyną istotnie wydłuża czas wolny od progresji choroby u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym NPC. Wyniki te ugruntowały połączenie gemcytabiny z cisplatyną jako standardową opcję leczenia I linii leczenia tej grupy chorych, a stosowanie tego schematu chemioterapii zalecane jest przez większość odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej (NCCN 2025, NIO-PIB-NCCN 2025, ESMO-EURACAN 2022, AHS 2021). Pozostałe schematy takie jak połączenia cisplatyny lub karboplatyny z taksanami, cisplatyna z 5-fluorouracylem, gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatyną czy karboplatyna z cetuksymabem, a także monoterapie (kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, fluorouracyl, gemcytabina, metotreksat lub paklitaksel), są stosowane głównie u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania schematu gemcytabina–cisplatyna (Tabela 6).

Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne, opracowane przez grupę polskich ekspertów, stanowiące adaptację wytycznych NCCN 2025 (NIO-PIB-NCCN 2025) do warunków polskich, pozostają w większości spójne z wytycznymi NCCN 2025 w zakresie preferowanych i zalecanych strategii terapeutycznych (wyj. jest jedynie brak rekomendacji dla penpulimabu dla pacjentów z nierogowaczącą postacią NPC). Z kolei polskie wytyczne z 2014 r. (PTOK), w przypadku przerzutów odległych rekomendowały schematy oparte na cisplatynie, takie jak cisplatyna z fluorouracylem, cisplatyna w połączeniu z fluorouracylem i docetaksem oraz cisplatyna z bleomycyną i epirubicyną. Dokument ten jednak został opracowany ponad dekadę temu i nie uwzględnia aktualnej wiedzy medycznej, w tym nie obejmuje obecnie preferowanego schematu cisplatyny z gemcytabiną ani immunochemioterapii, której rola została potwierdzona w późniejszych latach. **Mając na uwadze powyższe, wytyczne te nie mogą determinować wyboru komparatora w niniejszej analizie i zostały przytoczone wyłącznie w celu zachowania kompletności przeglądu rekomendacji klinicznych.**

Tabela 6.
Schematy terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NPC

Rodzaj terapii	PTOK 2014 [20]	AHS 2021 ^a [36]	ESMO- EURACAN 2022 [5]	ASCO 2022 [37]	NCCN 2025 [3]	NIO-PIB- NCCN ^b 2025 [35]
Immunochemioterapia						
Tislelizumab + gemcytabina+ cisplatyna				+	+ (kat. 2B)	+ (kat. 2.B.)
Toripalimab + gemcytabina+ cisplatyna			+	+	++ (kat. 1)	++ (kat. 1)
Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna				+ ^c	+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Niwolumab + gemcytabina + cisplatyna				+ ^c	+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Penpulimab + gemcytabina + karboplatyna					+ ^d (kat. 2B)	
Penpulimab + gemcytabina + cisplatyna					+ ^d (kat. 2B)	
Kamrelizumab + gemcytabina + cisplatyna			+	+		
Chemioterapia						
Cisplatyna + gemcytabina		++	+		+ (kat. 1)	+ (kat. 1)
Cisplatyna + fluorouracyl	+				+ ^e (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Cisplatyna + docetaksel					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Cisplatyna + paklitaksel					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Karboplatyna + docetaksel					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Karboplatyna + paklitaksel					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Karboplatyna + cetuksimab					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Karboplatyna + gemcytabina					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Cisplatyna + fluorouracyl + docetaksel	+					
Cisplatyna + bleomycyna + epirubicyna	+					
Kapecytabina					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Karboplatyna					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Cisplatyna					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Docetaksel					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Fluorouracyl					+ ^e (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Gemcytabina					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Metotreksat					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)
Paklitaksel					+ (kat. 2A)	+ (kat. 2A)

Zaprezentowano wyłącznie schematy leczenia nawrotowego, niekwalifikującego się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, bądź przerzutowego NPC. + - schemat zalecany; ++ - schemat preferowany

a) wytyczne AHS 2021 wymieniają także inne aktywne substancje: taksany, gemcytabina, oksaliplatyna, winorelbina, irynotekan, kapecytabina, metotreksat oraz antracykliny, nie podając schematu ich stosowania

b) W polskiej adaptacji dodano odpowiednie oznaczenia wskazujące na aktualne ograniczenia systemowe w Polsce, które dotyczą przede wszystkim braku rejestracji, ograniczonej dostępności bądź braku refundacji określonych schematów leczenia lub substancji czynnych, co uniemożliwia ich rutynowe stosowanie w praktyce klinicznej pomimo ich ugruntowanej pozycji w wytycznych międzynarodowych. **Z tego względu oznaczenia te pominięto, gdyż odnoszą się wyłącznie do uwarunkowań prawnych, organizacyjnych i finansowych funkcjonujących w polskim systemie ochrony zdrowia i nie stanowią oceny ani nie podważają wartości klinicznej poszczególnych terapii**

c) jeśli niedostępne są toripalimab, tislelizumab lub kamrelizumab

d) w przypadku postaci nierogowaciejącej

e) fluorouracyl podawany w postaci infuzji

Podsumowanie

Mając na uwadze powyższe, w dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji uwzględnione zostaną: inhibitory PD-1 (toripalimab, kamrelizumab, pembrolizumab, niwolumab oraz penpulimab) stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie (lub karboplatynie w przypadku

penpulimabu), a także chemioterapia dwulekowa obejmująca gemcytabinę i cisplatynę. Pozostałe schematy terapeutyczne nie będą brane pod uwagę, ponieważ ich zastosowanie dotyczy sytuacji, w których podanie gemcytabiny z cisplatyną jest niemożliwe. Biorąc pod uwagę, że oceniana interwencja obejmuje połączenie tislelizumabu z gemcytabiną i cisplatyną, schematy te nie są adekwatne jako komparatory.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Poniżej przedstawiono aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce dla terapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3), jako możliwe do zastosowania w populacji docelowej. Szczegółowe informacje nt. statusu rejestracyjnego i refundacyjnego dla rozważanych substancji czynnych przedstawiono w Aneksie (Tabela 12, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Spośród schematów immunochemioterapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3), w warunkach europejskich rejestrację w leczeniu populacji docelowej uzyskały jedynie tislelizumab oraz toripalimab stosowane w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Pozostałe przeciwciała anty-PD-1 (kamrelizumab, pembrolizumab, niwolumab, penpulimab), nie zostały dotychczas zarejestrowane w leczeniu NPC w Europie. Należy również zaznaczyć, że standardowa chemioterapia oparta na skojarzeniu gemcytabiny i cisplatyny, mimo szerokiego wykorzystania w praktyce klinicznej, formalnie nie posiada rejestracji w tym wskazaniu (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) [25, 39].

Aktualnie w warunkach polskich, spośród opcji terapeutycznych wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowaniu ze środków publicznych podlega wyłącznie chemioterapia standardowa oparta na gemcytabinie i cisplatynie (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) [40].

Tabela 7.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego schematów wymienianych przez wytyczne w I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego NPC (ICD-10: C11), stan na dzień: 10.02.2026 [25, 39, 40]

Schemat terapeutyczny	Wskazanie rejestracyjne w I linii NPC	Refundacja w I linii NPC (zał. do obwieszczenia MZ)	Refundowany produkt leczniczy
Immunochemioterapia			
Tislelizumab + gemcytabina + cisplatyna	TAK	NIE	-
Toripalimab + gemcytabina + cisplatyna	TAK	NIE	-
Kamrelizumab + gemcytabina + cisplatyna	Brak rejestracji kamrelizumabu w UE		
Pembrolizumab + gemcytabina + cisplatyna	NIE	NIE	-
Niwolumab + gemcytabina + cisplatyna	NIE	NIE	-
Penpulimab + gemcytabina + cisplatyna	Brak rejestracji penpulimabu w UE		
Penpulimab + gemcytabina + karboplatyna			
Chemioterapia			
Gemcytabina + cisplatyna	NIE	TAK (WLR C.27. i C.11.)	Gemsol, Gemcitabinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord

4.2. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszej analizy przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnoszących się do finansowania tiselizumabu we wnioskowanym wskazaniu. W tym celu przeprowadzono przeszukanie stron internetowych agencji krajowej (AOTMiT) oraz zagranicznych tj. Wielkiej Brytanii (SMC, NICE), Australii (PBAC), Francji (HAS), Kanady (CADTH), Niemiec (IQWiG).

Agencja CADTH wydała warunkowo pozytywną rekomendację refundacyjną dla tiselizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii) lub przerzutowym NPC w pierwszej linii. Decyzję oparto na wynikach badania RATIONALE-309, w którym wykazano istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji względem standardowej chemioterapii. Korzyść w zakresie przeżycia całkowitego została uznana za klinicznie istotną, choć potencjalnie częściowo niedoszacowaną ze względu na zastosowanie mechanizmu *cross-over* w grupie kontrolnej. W opinii ekspertów terapia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne, zapewniając skuteczniejszą opcję leczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, charakterystycznym dla immunoterapii. Pomimo ograniczenia badania do populacji azjatyckiej, uznano zasadność ekstrapolacji wyników na populację kanadyjską. Rekomendacja została uzależniona od spełnienia określonych warunków, w tym zapewnienia odpowiedniej redukcji ceny, prowadzenia leczenia przez doświadczonych klinicystów oraz uwzględnienia aspektów organizacyjnych wdrożenia. Zakres wskazania i schemat leczenia przyjęto zgodnie z badaniem RATIONALE-309 [41].

Z kolei zgodnie z oceną niemieckiej agencji IQWiG, nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania tiselizumabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną, głównie ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a grupą kontrolną w zakresie OS. Należy jednak zaznaczyć, że IQWiG wskazał na istotne ograniczenia metodologiczne utrudniające interpretację tego punktu końcowego. W szczególności podkreślono wysoki odsetek pacjentów w ramieniu kontrolnym (52%), u których po progresji zastosowano tiselizumab (*cross-over*), co mogło prowadzić do osłabienia obserwowanego efektu leczenia oraz zaniżenia rzeczywistej różnicy pomiędzy ramionami badania. Zjawisko to w opinii IQWiG generuje niepewność w oszacowaniu wpływu interwencji na OS, ograniczając możliwość jednoznacznego potwierdzenia dodatkowej korzyści klinicznej [42].

Pozostałe agencje HTA nie opublikowały rekomendacji na temat zasadności finansowania ocenianej interwencji w leczeniu rozważanej populacji docelowej (Tabela 8).

Tabela 8.
Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące tiselizumabu (Tevimbra®) we wnioskowanym wskazaniu

AOTMiT	SMC	NICE	PBAC	HAS	CADTH	IQWiG
BR	BR	W toku [43]	BR	BR	PR [41]	BKD [42]

Stan na dzień: 26.03.2026 r., BR – brak rekomendacji; NR - negatywna rekomendacja; PZ – pozytywna rekomendacja; BKD – brak dodatkowej korzyści.

5. Aktualna praktyka kliniczna

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w zakresie leczenia nawrotowego lub przerzutowego NPC są ograniczone.

W 2025 r. AOTMiT opublikowała opracowanie analityczne dla toripalimabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, bądź przerzutowym NPC, przygotowane w ramach oceny technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), w którym stwierdzono, że **jedynym standardem postępowania refundowanym oraz zalecanym w tej populacji w warunkach polskich jest chemioterapia oparta na gemcytabinie i cisplatynie** [44].

Mając na uwadze fakt, iż od czasu opublikowania wspomnianego opracowania status rejestracyjny i refundacyjny terapii stosowanych w populacji docelowej nie uległ zmianie, należy uznać, że wskazany przez AOTMIT standard terapeutyczny pozostaje nadal aktualny.

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorem w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [45, 46].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z nawrotowym (niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym ani radioterapii) lub przerzutowym rakiem nosogardła (NPC) zalecaną opcją terapeutyczną jest immunochemioterapia, tj. przeciwciało anti-PD-1 w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (lub karboplatiną w przypadku penpulimabu). W wytycznych, obok tislelizumabu (ocenianej interwencji), wymieniane są również inne przeciwciała anti-PD-1: toripalimab, kamrelizumab oraz penpulimab. Spośród wskazanych opcji jedynie tislelizumab oraz toripalimab posiadają w Europie rejestrację w leczeniu populacji docelowej. Jednocześnie żadna z terapii opartych na przeciwciałach anti-PD-1 nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce. W konsekwencji immunochemioterapia nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, a tym samym nie może zostać uznana za właściwy komparator dla tislelizumabu.

Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania chemioterapii, przy czym preferowaną opcją i uznanym standardem postępowania jest terapia oparta na gemcytabinie i cisplatynie. Dostępne dane z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce potwierdzają, że w populacji docelowej to właśnie schemat gemcytabina + cisplatyna stanowi standard leczenia. Oznacza to, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tislelizumabu terapia gemcytabina + cisplatyna będzie zastępowana przez ocenianą interwencję, tj. tislelizumab + gemcytabina + cisplatyna, i tym samym będzie stanowiła dla niej właściwy komparator.

Wytyczne, w ramach chemioterapii oprócz schematu gemcytabina + cisplatyna, wymieniają także inne opcje terapeutyczne, w tym schematy dwulekowe oraz monoterapie (np. cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z taksanem, cisplatyna z 5-fluorouracylem, gemcytabina z karboplatiną, karboplatyna z cetuksymabem, a także monoterapię kapecytabiną, docetakselem, gemcytabiną, metotreksatem czy paklitakselem). Należy jednak podkreślić, że oceniana interwencja stanowi terapię dodaną do schematu gemcytabina + cisplatyna. W związku z tym pacjenci, którzy w praktyce klinicznej nie kwalifikują się do leczenia gemcytabiną i cisplatyną, nie będą również kwalifikować się do terapii tislelizumab + gemcytabina + cisplatyna. Oznacza to, że oceniana interwencja nie będzie zastępowała innych schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do gemcytabiny z cisplatyną, a zatem schematy te nie będą stanowiły właściwego komparatora dla ocenianej interwencji.

Podsumowując, komparatorem w analizach HTA dla tislelizumabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną będzie chemioterapia standardowa, składająca się z gemcytabiny i cisplatyny.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

POPULACJA

Dorośli pacjenci z nawrotowym (niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii) lub przerzutowym NPC, zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu.

INTERWENCJA

Tislelizumab (Tevimbra®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie i cisplatynie, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego i/lub praktyką kliniczną.

KOMPARATORY

Chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako schemat gemcytabina i cisplatyna, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego i/lub praktyką kliniczną.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe związane z:

- przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*),
- przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*),
- odpowiedzią na leczenie, w tym:
 - odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*),
 - czasem odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*),
 - najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (BOR, *best overall response*),
 - wskaźnikiem kontroli choroby (DCR, *disease control rate*),
 - wskaźnikiem korzyści klinicznej (CBR, *clinical benefit rate*),
- przeżyciem wolnym od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2, *progression-free survival after next line of treatment*),
- jakością życia (HRQoL, *health-related quality of life*),
- bezpieczeństwem.

METODYKA

- badania randomizowane,
- badania nierandomizowane,
- badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- przeglądy systematyczne,
- badania opublikowane w języku polskim lub angielskim

8. Charakterystyka ocenianych interwencji i komparatorów

8.1. Tislelizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09 [26].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 skierowanym przeciwko PD-1, który wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacnia funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych w warunkach *in vitro* [26].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Tislelizumab (Tevimbra®) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym NPC [26].

Ponadto tislelizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z: niedrobnokomórkowym rakiem płuca, drobnokomórkowym rakiem płuca, rakiem przełyku oraz rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [26].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie tislelizumabem powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorób nowotworowych. Zalecana dawka tislelizumabu wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Produkt leczniczy podaje się w postaci infuzji dożylniej. W przypadku jednoczesnego podawania tislelizumabu i chemioterapii w tym samym dniu, tislelizumab należy podać przed chemioterapią. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [26].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [26].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych tiselizumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.

Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych tiselizumabem w skojarzeniu z chemioterapią [26]

Działania niepożądane	
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia, zmęczenie, gorączka, nudności, biegunka, zmniejszenie apetytu, kaszel, wysypka, świąd, ból stawów, niedoczynność tarczycy, hiperglikemia, hiponatremia, hipokaliemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz (alaninowej, asaparaginianowej), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Duszność, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, nadczynność tarczycy, zapalenie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, zapalenie jamy ustnej, cukrzyca, ból mięśni, zapalenie stawów, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, reakcje związane z infuzją

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dotyczące stosowania produktu leczniczego Tevimbra® obejmują m.in.:

- **Identyfikowalność produktu leczniczego:** w celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisywać nazwę oraz numer serii podawanego produktu leczniczego.
- **Ocena statusu PD-L1:** podczas oceny ekspresji PD-L1 należy stosować właściwie zwalidowaną metodologię, aby zminimalizować ryzyko wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych.
- **Karta dla pacjenta:** pacjenci leczeni tiselizumabem powinni otrzymać Kartę dla Pacjenta zawierającą informacje dotyczące ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym; lekarz powinien omówić z pacjentem te ryzyka przed rozpoczęciem leczenia.
- **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (ogólne):** podczas leczenia zgłaszano działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem, które mogą dotyczyć jednego lub wielu narządów jednocześnie oraz występować również po zakończeniu leczenia; w przypadku podejrzenia konieczna jest diagnostyka różnicowa oraz odpowiednie postępowanie, w tym stosowanie kortykosteroidów i modyfikacja leczenia.
- **Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:** zgłaszano przypadki zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem; pacjentów należy monitorować pod kątem objawów klinicznych, wykonać ocenę radiologiczną oraz wykluczyć przyczyny zakaźne lub związane z chorobą nowotworową.

- **Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:** obserwowano przypadki zapalenia wątroby, w tym zakończone zgonem; zaleca się wykonywanie prób wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie terapii.
- **Reakcje skórne o podłożu immunologicznym:** zgłaszano wysypkę i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym; pacjentów należy monitorować i wykluczyć inne przyczyny zmian skórnych.
- **Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR):** zgłaszano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej martwicy naskórka, w tym zakończone zgonem; w przypadku podejrzenia SCAR leczenie należy wstrzymać, a po potwierdzeniu rozpoznania trwale zakończyć.
- **Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:** może wystąpić zapalenie jelita grubego, często z biegunką; należy monitorować objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz wykluczyć przyczyny zakaźne.
- **Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym (ogólne):** zgłaszano zaburzenia obejmujące tarczycę, nadnercza, przysadkę mózgową oraz cukrzycę typu 1; w wielu przypadkach konieczne jest długotrwałe leczenie substytucyjne.
- **Zaburzenia tarczycy:** obserwowano zapalenie tarczycy, niedoczynność i nadczynność tarczycy; zaleca się monitorowanie czynności tarczycy przed leczeniem, w trakcie leczenia i w zależności od wskazań klinicznych.
- **Niedoczynność kory nadnerczy:** zgłaszano przypadki niewydolności nadnerczy; pacjentów należy monitorować klinicznie i laboratoryjnie oraz wdrożyć leczenie kortykosteroidami i hormonalną terapię zastępczą, jeśli wskazane.
- **Zapalenie przysadki mózgowej:** może wystąpić zapalenie lub niedoczynność przysadki; zaleca się monitorowanie objawów klinicznych oraz stężeń hormonów i stosowanie odpowiedniego leczenia substytucyjnego.
- **Cukrzyca typu 1:** zgłaszano przypadki cukrzycy typu 1, w tym z kwasicą ketonową; pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii, a w razie wystąpienia ciężkich zaburzeń metabolicznych leczenie należy czasowo wstrzymać.
- **Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:** może wystąpić zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek; zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny i wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia nerek.
- **Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym:** zgłaszano m.in. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie stawów, zapalenie osierdza, zapalenie mózgu, miastenię, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo oraz immunologiczną małopłytkowość.
- **Odrzucenie przeszczepionego narządu mięszzowego:** leczenie inhibitorami PD-1, w tym tislelizumabem, może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu; przed leczeniem należy indywidualnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.
- **Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH):** zgłaszano przypadki HLH – stanu zagrożenia życia; w przypadku podejrzenia leczenie należy natychmiast przerwać i wdrożyć diagnostykę oraz leczenie.

- **Reakcje związane z infuzją:** zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym anafilaksję i wstrząs anafilaktyczny; pacjentów należy monitorować w trakcie podawania produktu i postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji leczenia.
- **Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych:** brak danych klinicznych u pacjentów m.in. z ECOG ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do OUN, czynną chorobą autoimmunologiczną, aktywnymi zakażeniami (HIV, HBV, HCV), śródmiąższową chorobą płuc, po niedawnym szczepieniu żywymi szczepionkami; stosowanie wymaga szczególnej ostrożności.
- **Pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu:** produkt zawiera sód i jest rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl; należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących podaż sodu.
- **Polisorbat 20:** produkt zawiera polisorbat 20, który może powodować reakcje alergiczne; należy zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością [26].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tevimbra® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 15.09.2023 r., w ramach procedury centralnej [26]. Ponadto, 9.07.2025 r. rozszerzono wskazania produktu leczniczego Tevimbra® o leczenie NPC w I linii, z zastosowaniem tislelizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną u chorych z chorobą nawrotową lub przerzutową [47]. Produkt leczniczy Tevimbra® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [39].

STATUS REFUNDACYJNY

Tislelizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu obejmującym leczenie NPC [40].

PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Tevimbra®, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (BeOne Medicines Ireland Limited) [26, 39]

8.2. Chemioterapia standardowa

Poniżej przedstawiono charakterystykę substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii standardowej, a także będących składnikiem terapii skojarzonej z tislelizumabem w leczeniu NPC (Tabela 10). Szczegółowe informacje dotyczące poniżej wymienionych preparatów leczniczych umieszczono w Aneksie (0, Tabela 12).

Tabela 10.

Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii standardowej w I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego NPC (ICD-10: C11) [39, 40]

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne w NPC	Refundacja w NPC (zał. katalogu chemioterapii)	Preparaty refundowane	KD	Podmiot odpowiedzialny
Gemcytabina	NIE	TAK (C.28.)	Gemsol	Lz	Ebewe Pharma
	NIE		Gemcitabinum Accord	Lz	Accord Healthcare
Cisplatyna	NIE	TAK (C.11.)	Cisplatin-Ebewe	Rpz	Ebewe Pharma
	NIE		Cisplatinum Accord	Rp	Accord Healthcare

KD – kategoria dostępności; Lz – produkt leczniczy stosowany w lecznictwie zamkniętym; Rpz – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

9. Bibliografia

1. National Cancer Institute. Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/patient/adult/nasopharyngeal-treatment-pdq> (20.1.2026).
2. WHO. International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C11> (20.1.2026).
3. NCCN. (2025) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (16.1.2026).
4. GLOBOCAN (2022). Nasopharynx. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/4-nasopharynx-fact-sheet.pdf> (19.1.2026).
5. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels J-P. (2022) ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Annals of Oncology* 34(3):247–250.
6. EMA. (2025) Tevimbra. Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf (22.12.2025).
7. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (19.1.2026).
8. Sinha S, Winters R, Gajra A. (2025) Nasopharyngeal Cancer (Last Update: February 3, 2024). StatPearls Publishing Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459256/> (20.1.2026).
9. Chen, Yu-Pei et al. (2019) Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet* 394(10192):64–80.
10. CreativeBiolabs. NAA Associated Nasopharyngeal Carcinoma. Dostęp: <https://www.creative-biolabs.com/natural-autoantibody/nasopharyngeal-carcinoma.htm> (22.1.2026).
11. William I Wei, Jonathan S T Sham. (2005) Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 365:2041–54.
12. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, Halámková J, Mattheis S, Baujat B, Hardillo J, Smeele L, Herpen C van, Castro A, Machiels J-P. (2021) Nasopharyngeal carcinoma: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 32(4):452–465.
13. Islam KA, Chow LK, Kam NW, Wang Y, Chiang CL, Choi HC, Xia Y-F, Lee AW, Ng WT, Dai W. (2022) Prognostic Biomarkers for Survival in Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Cancers* 14(9):2122.
14. Jen C-W, Tsai Y-C, Wu J-S, Chen P-L, Yen J-H, Chuang W-K, Cheng SH-C. (2020) Prognostic classification for patients with nasopharyngeal carcinoma based on American Joint Committee on cancer staging system T and N categories. *Therapeutic Radiology and Oncology* 4:1–11.
15. Toumi N, Ennouri S, Charfeddine I, Daoud J, Khanfir A. (2022) Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 88(2):212–219.
16. Chee J, Loh KS, Tham I, Ho F, Wong LC, Tan CS, Goh BC, Lim CM. (2017) Prognostic stratification of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma using a clinical and biochemical scoring system. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 143(12):2563–2570.
17. Tian Y, Zou W, Xiao W, Zeng L, Yuan X, Bai L, Lu T, Tian Y, Han F. (2016) Oligometastases in AJCC stage IVc nasopharyngeal carcinoma: A subset with better overall survival. *Head & Neck* 38(8):1152–1157.
18. Krishnan M, Babu S. (2024) Biomarkers in Nasopharyngeal Carcinoma (NPC): Clinical relevance and prognostic potential. *Oral Oncology Reports* 11:100640.
19. Zhao F, Liu X, Chen X, Lu J, Yu B, Tian W, Wang L, Xu X, Huang H, Zhang M, Li G, Li X. (2015) Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett* 10(5):2888–2894.
20. PTOK. (2014) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Dostęp: <https://ptok.pl/artikul/nowotwory-nablonkowe-narzadow-glowy-i-szyi> (16.1.2026).
21. Pang F, Guo Y, Liu T-R. (2024) Surgical treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Mini-invasive Surg* 8(27):1–11.
22. Chua MLK, Zhang X, Wong KCW, Marret G, Spreafico A, Ma B. (2025) Updates on Treatments and Management of Nasopharyngeal Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 45(3):e472460.

23. UpToDate. Treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-recurrent-and-metastatic-nasopharyngeal-carcinoma> (21.1.2026).
24. UpToDate. (2025) Overview of treatment for head and neck cancer. Dostęp: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-head-and-neck-cancer?search=Overview%20of%20treatment%20for%20head%20and%20neck%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (21.1.2026).
25. European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm (20.1.2026).
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (13.1.2026).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Loqtorzi. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250328165832/anx_165832_pl.pdf (13.2.2026).
28. Eisenhauer EA et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
29. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, Chen X, Sun Y, He X, Hu C, Lin L, Yu Q, Wang S, Wang G, Lei F, et al. (2023) Tiselizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell* 41(6):1061-1072.e4.
30. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Evensen JF, Björklund A, Jannert M, Kaasa S, Sullivan M, Westin T. (2001) A Prospective Study of Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients. Part I: At Diagnosis. *The Laryngoscope* 111(4):669–680.
31. Zhan Z-J, Huang H-Y, Xiao Y-H, Zhao Y-P, Cao X, Cai Z-C, Huang Y-Y, Chen X, Deng Y, Zhou J-Y, Zhang L-L, Luo Z-Y, Qiu W-Z, Yuan T-Z, Hu W, et al. (2024) Anxiety and depression in nasopharyngeal carcinoma patients and network analysis to identify central symptoms: A cross-sectional study from a high-incidence area. *Radiotherapy and Oncology* 197:110324.
32. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahbabi AA. (2023) Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry* 30(1):44.
33. Zhou E, Xu F, Zhou T, Zhang J, Song F, Li J, Yi H, Wang Q, Huang W. (2026) Shifting burden of nasopharyngeal carcinoma: global patterns and forecasts to 2050 from the GBD 2021. *Front. Oncol.* 15:1687320.
34. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne> (20.1.2026).
35. NIO-PIB-NCCN (2025). Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach głowy i szyi - adaptacja NCCN (02.2025). Dostęp: <https://kom.nio.gov.pl/nowotwory-glowy-i-szyi> (12.2.2026).
36. AHS. (2021) Nasopharyngeal Cancer Treatment - Clinical Practice Guideline HN-003 – Version 2. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-hn003-nasopharyngeal.pdf> (16.1.2026).
37. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, Dabney R, Gan G, Jordan R, Kaufman M, Kirtane K, McBride SM, Old MO, Rooper L, Saba NF, Sheth S, Subramaniam RM, Wise-Draper TM, et al. (2023) Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *JCO* 41(5):1132–1146.
38. Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, Peng P, Wu X, Lin Q, Xi X, Peng J, Xu M, Chen D, Lu X, Wang R, et al. (2016) Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 388(10054):1883–1892.
39. Rejestr Produktów Leczniczych (RPL). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (19.1.2026).
40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18->

grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r (19.1.2026).

41. CADTH. Tiselizumab (Tevimbra) - Reimbursement Recommendation. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0399-Tevimbra_FINAL_recommendation.pdf (26.3.2026).
42. IQWiG. Tiselizumab (nasopharyngeal carcinoma) – Benefit assessment. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-119.html> (21.1.2026).
43. Tiselizumab with chemotherapy for untreated recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer [ID6304]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11100> (26.3.2026).
44. Loqtorzi (toripalimab) we wskazaniu: w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym rakiem nosogardła. Opracowanie analityczne AOTMiT. Nr: WS.425.1.2024.26. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2026%20T%20L%20Loqtorzi%20NPC%20BIP_REOPTR.pdf (21.1.2026).
45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).
46. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
47. EMA. (2025) Tevimbra - procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tevimbra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf (13.1.2026).

10. Spis tabel i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Chorobowość NPC w Polsce w 2021 r. według KRN [7]	9
Tabela 2.	Zachorowania na NPC u dorosłych według grup wiekowych – dane KRN [7]	9
Tabela 3.	Kryteria odpowiedzi RECIST 1.1. [27]	19
Tabela 4.	Świadczenia ZUS wydane w 2024 r. pacjentom z rozpoznaniem ICD-10: C11 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła [33]	20
Tabela 5.	Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	21
Tabela 6.	Schematy terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NPC	23
Tabela 7.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego schematów wymienianych przez wytyczne w I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego NPC (ICD-10: C11), stan na dzień: 10.02.2026 [24, 39]	25
Tabela 8.	Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące tislelizumabu (Tevimbra®) we wnioskowanym wskazaniu	26
Tabela 9.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią [25]	31
Tabela 10.	Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii standardowej w I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego NPC (ICD-10: C11) [39, 47]	34
Tabela 11.	Ocena stopnia zaawansowania NPC wg AJCC (8. edycja) [12]	39
Tabela 12.	Status rejestracyjny i refundacyjny substancji czynnych zalecanych przez wytyczne w I linii leczenia nawrotowego/przerzutowego NPC [24, 39, 47]	40

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Anatomia gardła – opracowanie własne na podstawie <i>Nasopharyngeal Cancer Treatment</i> [1]	7
Rysunek 2.	Patomechanizm powstawiania NPC – opracowanie własne na podstawie Saad 2014 [10]	11
Rysunek 3.	Krzywa przeżycia całkowitego pacjentów z NPC w zależności od rozległości przerzutów [17]	13
Rysunek 4.	Poziom EBV-DNA u pacjentów z NPC przed leczeniem a ryzyko nawrotu i zgonu [19]	14
Rysunek 5.	Poziom EBV-DNA po leczeniu u pacjentów z NPC a ryzyko nawrotu i zgonu [19]	14
Rysunek 6.	Mechanizm działania przeciwciał z grupy anty-PD-1 [25]	17

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Ocena stopnia zaawansowania NPC

Tabela 11.
Ocena stopnia zaawansowania NPC wg AJCC (8. edycja) [12]

Klasyfikacja TNM	
Guz pierwotny (cecha T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza, zajęcie węzłów chłonnych szyi EBV-dodatnich
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>)
T1	Guz ograniczony do nosogardła lub szerzący się do orofaryngealnej części gardła i/lub jamy nosowej bez nacieku przestrzeni przygardłowej
T2	Guz naciekający przestrzeń przygardłową i/lub sąsiadujące tkanki miękkie (mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, skrzydłowy boczny, mięśnie przedkręgowe)
T3	Guz naciekający struktury kostne podstawy czaszki, kręgi szyjne, struktury skrzydłowe i/lub zatoki przynosowe
T4	Guz z naciekiem wewnątrzczaszkowym, zajęciem nerwów czaszkowych, części kraniowej gardła (<i>hipofarynx</i>), oczodołu, ślinianki przyusznej i/lub rozległym naciekiem tkanek miękkich przekraczającym boczną powierzchnię mięśnia skrzydłowego bocznego.
Regionalne węzły chłonne (cecha N)	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Jednostronne przerzuty do szyjnych węzłów chłonnych i/lub jednostronne lub obustronne przerzuty do węzłów chłonnych zagardłowych (<i>retropharyngeal</i>), o największym wymiarze ≤ 6 cm, powyżej dolnej granicy chrząstki pierścieniowej
N2	Obustronne przerzuty do szyjnych węzłów chłonnych, o największym wymiarze ≤ 6 cm, powyżej dolnej granicy chrząstki pierścieniowej
N3	Jednostronne lub obustronne przerzuty do szyjnych węzłów chłonnych: > 6 cm w największym wymiarze i/lub z szerzeniem poniżej dolnej granicy chrząstki pierścieniowej.
Cecha M (przerzuty odległe)	
cM0	Brak przerzutów odległych
cM1	Obecne przerzuty odległe
pM1	Przerzut odległy, potwierdzony mikroskopowo
Stopień zaawansowania	
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T0 lub T1, N1, M0; T2, N0, M0; T2, N1, M0
III	T0, T1 lub T2, N2, M0; T3, N0, N1 lub N2, M0
IVA	T4, jakiegokolwiek N, M0; jakiegokolwiek T, N3, M0
IVB	Jakiegokolwiek T, jakiegokolwiek N, M1

A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 12.

Status rejestracyjny i refundacyjny substancji czynnych zalecanych przez wytyczne w I linii leczenia nawrotowego/przerzutowego NPC [25, 39, 40]

Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne w NPC	Refundacja w NPC (zał. do obw. MZ)	Produkt leczniczy, postać i dawka	KD	Poziom odpłatności
Immunoterapia					
Tislelizumab	TAK ^a	NIE	Tevimbra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	Rpz	100%
Toripalimab	TAK ^b	NIE	Loqtorzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg	Rpz	100%
Pembrolizumab	NIE	NIE	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml	Rpz	100%
Niwolumab	NIE	NIE	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań 600 mg	Rpz	100%
Kamrelizumab			Brak rejestracji w UE		
Penpulimab			Brak rejestracji w UE		
Chemioterapia					
Gemcytabina	NIE	TAK (C.28.)	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	Lz	Bezplatnie
	NIE		Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml		
Cisplatyna	NIE	TAK (C.11.)	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	Rpz	Bezplatnie
	NIE		Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	Rp	

Stan na 10.02.2026 r.

KD – kategoria dostępności; Lz – produkt leczniczy stosowany w leczeniu zamkniętym; Rpz – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

a) Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia ani radioterapii bądź przerzutowym NPC;

b) Produkt leczniczy Loqtorzi, stosowany w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii bądź przerzutowym NPC