



***Analiza ekonomiczna  
dla produktu leczniczego Enhertu®  
(trastuzumab derukstekan) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim  
zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka  
lub połączenia żołądkowo-przełykowego***

**Wrzesień 2024**

Wersja 1.0

**Analizę przeprowadzono na zlecenie:**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 14  
02-676 Warszawa

**Wykonawca opracowania:**

EconMed Europe Sp. z o.o.  
ul. Królewska 21  
32-087 Wola Zachariaszowska  
[www.econmed.eu](http://www.econmed.eu)

**Autorzy:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Data zakończenia opracowania:**

Wrzesień 2024

**Konflikt interesów:**

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.



## SPIS TREŚCI

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Streszczenie.....</b>                                                  | <b>6</b>  |
| <b>2. Cel opracowania .....</b>                                              | <b>9</b>  |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>                                            | <b>10</b> |
| 3.1. Schemat PICO.....                                                       | 10        |
| 3.2. Trastuzumab derukstekan – wnioskowane warunki finansowania.....         | 10        |
| <b>4. Metodyka analizy ekonomicznej.....</b>                                 | <b>12</b> |
| 4.1. Strategia analityczna .....                                             | 12        |
| 4.2. Technika analityczna .....                                              | 12        |
| 4.3. Perspektywa analizy .....                                               | 13        |
| 4.4. Horyzont czasowy.....                                                   | 13        |
| 4.5. Dyskontowanie .....                                                     | 13        |
| 4.6. Próg opłacalności stosowania technologii medycznych .....               | 14        |
| 4.7. Struktura modelu ekonomicznego.....                                     | 14        |
| 4.8. Parametry kliniczne .....                                               | 16        |
| <b>5. Modelowanie.....</b>                                                   | <b>17</b> |
| 5.1. Główne założenia modelu .....                                           | 17        |
| 5.2. Parametry modelu .....                                                  | 18        |
| 5.2.1. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu .....      | 18        |
| 5.2.2. Analiza przeżycia .....                                               | 19        |
| 5.2.3. Względna skuteczność i porównania pośrednie .....                     | 26        |
| 5.2.4. Zdarzenia niepożądane.....                                            | 29        |
| 5.2.5. Użyteczności stanów zdrowia.....                                      | 30        |
| 5.2.6. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych | 32        |
| <b>6. Koszty .....</b>                                                       | <b>34</b> |
| 6.1. Koszt zastosowania leków .....                                          | 34        |
| 6.1.1. Leki refundowane w ramach programu lekowego.....                      | 34        |
| 6.1.2. Leki refundowane w ramach chemioterapii.....                          | 36        |
| 6.2. Koszt realizacji programu lekowego.....                                 | 37        |
| 6.3. Koszt podania chemioterapii (CHT) .....                                 | 38        |
| 6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....                             | 39        |
| 6.5. Koszty leczenia wspomagającego .....                                    | 41        |
| 6.6. Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia .....                      | 41        |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.7. Koszty opieki terminalnej .....                                      | 42        |
| <b>7. Walidacja modelu .....</b>                                          | <b>43</b> |
| <b>8. Założenia analizy wrażliwości.....</b>                              | <b>44</b> |
| 8.1. Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA).....                      | 44        |
| 8.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....                     | 45        |
| <b>9. Wyniki analizy ekonomicznej.....</b>                                | <b>47</b> |
| 9.1. Analiza podstawowa .....                                             | 47        |
| 9.1.1. Druga linia leczenia .....                                         | 47        |
| 9.1.2. Trzecia linia leczenia .....                                       | 50        |
| 9.2. Analiza wrażliwości.....                                             | 53        |
| 9.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....                          | 53        |
| 9.2.1.1. Druga linia leczenia .....                                       | 53        |
| 9.2.1.2. Trzecia linia leczenia .....                                     | 56        |
| 9.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....                         | 60        |
| 9.2.2.1. Druga linia leczenia .....                                       | 60        |
| 9.2.2.2. Trzecia linia leczenia .....                                     | 63        |
| <b>10. Ograniczenia modelu ekonomicznego.....</b>                         | <b>66</b> |
| <b>11. Dyskusja .....</b>                                                 | <b>67</b> |
| <b>12. Wnioski końcowe .....</b>                                          | <b>70</b> |
| <b>13. Załączniki .....</b>                                               | <b>71</b> |
| 13.1. Załącznik 1 – Przegląd systematyczny dla analiz ekonomicznych ..... | 71        |
| 13.2. Załącznik 2 – Zgony z przyczyn naturalnych.....                     | 73        |
| 13.3. Załącznik 3 – Wskaźniki cen (kwartalne) .....                       | 74        |
| 13.4. Załącznik 4 – Leczenie wspomagające.....                            | 74        |
| 13.5. Załącznik 5 – Zestawienie parametrów analizy .....                  | 77        |
| <b>14. Bibliografia.....</b>                                              | <b>81</b> |
| <b>15. Spis tabel .....</b>                                               | <b>84</b> |
| <b>16. Spis rysunków i wykresów .....</b>                                 | <b>86</b> |

## INDEKS SKRÓTÓW

|                 |                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE / AEs</b> | Zdarzenie/Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                                                            |
| <b>AFT</b>      | Przyspieszenie czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. <i>acceleration failure time</i> )                                                                                  |
| <b>AOTMiT</b>   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                      |
| <b>APD</b>      | Analiza problemu decyzyjnego                                                                                                                                            |
| <b>B.58</b>     | Program lekowy: Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przelykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)                                                        |
| <b>BSA</b>      | Powierzchnia ciała pacjentów (ang. <i>body surface area</i> )                                                                                                           |
| <b>CHB</b>      | Cena hurtowa brutto                                                                                                                                                     |
| <b>ChPL</b>     | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                    |
| <b>CI</b>       | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )                                                                                                                    |
| <b>DDD</b>      | Zdefiniowa dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )                                                                                                               |
| <b>DSA</b>      | Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i> )                                                                                  |
| <b>EOT</b>      | Moment zakończenia leczenia (ang. <i>end of treatment</i> )                                                                                                             |
| <b>GUS</b>      | Główny Urząd Statystyczny                                                                                                                                               |
| <b>HTA</b>      | Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                                                                                |
| <b>HR</b>       | Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )                                                                                                                             |
| <b>ICD</b>      | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| <b>ICER</b>     | Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )                                                                       |
| <b>ICUR</b>     | Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )                                                                             |
| <b>LY</b>       | Lata życia (ang. <i>life years</i> )                                                                                                                                    |
| <b>MAIC</b>     | Porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> )                                                                  |
| <b>MZ</b>       | Minister Zdrowia                                                                                                                                                        |
| <b>NFZ</b>      | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                |
| <b>OS</b>       | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                                                                                                     |
| <b>PFS</b>      | Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )                                                                                           |
| <b>PICO</b>     | Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i> )                      |
| <b>PKB</b>      | Produkt krajowy brutto                                                                                                                                                  |
| <b>PL</b>       | Program lekowy                                                                                                                                                          |
| <b>PRISMA</b>   | <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>                                                                                               |
| <b>PSA</b>      | Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )                                                                                  |
| <b>QALY</b>     | Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )                                                                                              |
| <b>RDI</b>      | Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i> )                                                                                                      |
| <b>RSS</b>      | Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )                                                                                                          |
| <b>r.ż.</b>     | Rok życia                                                                                                                                                               |
| <b>SE</b>       | Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i> )                                                                                                                          |
| <b>T/T</b>      | Triflurydyna/typiracyl                                                                                                                                                  |
| <b>TEMs</b>     | Modyfikatory efektu leczenia (ang. <i>treatment effect modifiers</i> )                                                                                                  |
| <b>TTD</b>      | Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time of treatment discontinuation</i> )                                                                                           |
| <b>WTP</b>      | Próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i> )                                                                                                                     |

# 1. Streszczenie

## Cel analizy

Celem opracowania było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w ramach istniejącego programu lekowego B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland.

## Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna opiera się na dostarczonym przez wnioskodawcę modelu skonstruowanym w programie Microsoft Excel®, dostosowanym do warunków polskich w obszarach: lokalnych danych demograficznych i kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy opłacalności kosztowej.

Analizę typu koszty-użyteczność, przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym (przyjęto cykl długości 7 dni), z perspektywy płatnika publicznego (perspektywa wspólna tożsama z perspektywą płatnika), uwzględniając wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a efektów zdrowotnych - 3,5%.

## PICO

**Populacja:** Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym

**Interwencja:** produkt leczniczy Enhertu® (trastuzumab derukstekan, T-DXd)

**Komparator:** Ramucyrumab + paklitaksel, RAM+PAKL (2. linia leczenia); Trifluridyna/typiracil, T/T (3. linia leczenia)

**Wyniki zdrowotne:** Lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo: lata życia (LY). Wszystkie wyniki przedstawiono także w przeliczeniu na miesiące.

## Struktura modelu

Przygotowany model obejmuje trzy stany zdrowia: „wolny od progresji choroby, PFS”, „progresja choroby” oraz „zgon”. Przyjęta struktura opiera się na kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych z badań DESTINY-Gastric02 (2. linia leczenia) oraz DESTINY-Gastric01 (3. i kolejne linie leczenia) dotyczących OS i PFS oraz jest zgodna z innymi modelami dla tożsamesgo wskazania ocenianymi przez AOTMiT.

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie „wolnym od progresji choroby” i w każdym cyklu mogą przejść do stanu „progresja choroby” albo „zgon” albo pozostać w stanie „bez progresji”. Ponadto w stanie PFS znajdują się pacjenci aktywnie leczeni oraz chorzy, u których zakończono leczenie, ale nie nastąpiła u nich jeszcze progresja choroby. Jeżeli u pacjenta nastąpi progresja choroby, pacjent może pozostać w stanie „progresja choroby” bądź przejść do stanu „zgon”.

W celu jak najlepszego odzwierciedlenia polskiej praktyki klinicznej modelowanie odbywa się osobno dla 2. oraz 3. linii leczenia.

## Kluczowe założenia modelu

Bazując na danych z poziomu pacjenta do krzywych Kaplana-Meiera: przeżycia całkowitego (OS), czasu bez progresji choroby (PFS) i czasu leczenia (TTD) dopasowano indywidualne krzywe parametryczne. Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio T-DXd ze wskazanymi komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie.

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania DESTINY-Gastric02 (wyjściowa wartość użyteczności) oraz badania RAINBOW (obniżenie użyteczności wynikające z wystąpienia progresji choroby).



Założono, że po zakończeniu leczenia T-DXd oraz RAM+PAKL w 2. linii tylko [REDAKTOWANE] pacjentów będzie kontynuować leczenie w kolejnej linii, natomiast pacjenci po zakończeniu 3. linii leczenia T-DXd oraz T/T nie będą kontynuować leczenia aktywnego.

Charakterystykę wyjściową (wiek, płeć, wagę i wzrost) zaczerpnięto z badania klinicznego DESTINY-Gastric02, charakterystyczne dla pacjentów z Europy.

Analiza kosztów obejmowała koszty zastosowania leków: trastuzumabu derukstekanu, ramucyrumabu i triflurydyny/typiracylu, w tym: koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i podaniem/wydaniem leku w ramach programu lekowego B.58; koszty paklitakselu, obejmujące koszty leku oraz koszty podania chemioterapii; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego oraz koszt opieki terminalnej.

### **Prezentacja wyników**

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR) uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu terapii ramucyrumabem + paklitaksem (2. linia leczenia) i triflurydyną/typiracylem (3. linia leczenia) leczeniem z udziałem trastuzumabu derukstekanu. Dodatkowo przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu efektu zdrowotnego w postaci lat życia (LY) oraz miesięcy życia.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Zgodnie z Minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy HTA, przedmiotowe analizy przeprowadzono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), jak i bez uwzględnienia RSS.

W ramach analizy podstawowej oraz dla każdego parametru deterministycznej analizy wrażliwości oszacowano cenę zbytu netto triflurydyny/typiracylu, przy której ICUR równy jest progowi opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce (190 380 zł). Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej.

### **Wyniki analizy ekonomicznej**

Wyniki analizy użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazały, że zastosowanie T-DXd jest technologią skuteczniejszą, jednak droższą od komparatorów.

Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla interwencji, odpowiednio dla wariantu z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, wyniosł:

- w 2. linii leczenia [REDAKTOWANE] oraz 845 053 zł/QALY,
- w 3. linii leczenia [REDAKTOWANE] oraz 748 628 zł/QALY,

Wyniki analizy ekonomicznej (z uwzględnieniem RSS) wskazują ponadto, że największą część kosztów dla rozważanych interwencji stanowią koszty leków T-DXd ([REDAKTOWANE] w 2. i 3. linii), RAM+PAKL ([REDAKTOWANE]) oraz T/T ([REDAKTOWANE]), odpowiednio w ramieniu interwencji (T-DXd) i komparatorów (RAM+PAKL, T/T).

W 2. linii leczenia niezdyktowane lata życia (LY) dla uśrednionego pacjenta z ramienia T-DXd wynoszą 1,47 lat, czyli ponad 17 miesięcy: o niemal 8 miesięcy i 80% więcej niż w ramieniu RAM+PAKL (9,8 mies.). Odnotowane lata życia przed progresją choroby w ramieniu interwencji są niemal dwukrotnie większe niż w ramieniu komparatora (0,789 vs 0,464).

W 3. linii leczenia niezdyktowane lata życia (LY) dla uśrednionego pacjenta z ramienia T-DXd wynoszą 1,45 lat, czyli ponad 17 miesięcy: o ponad 9 miesięcy i 122% więcej niż w ramieniu T/T (7,8 mies.). Odnotowane lata życia przed progresją choroby w ramieniu interwencji są niemal trzykrotnie większe niż w ramieniu komparatora (0,864 vs 0,308).

Wyniki DSA wykazały dużą stabilność uzyskanych w analizie podstawowej wyników. Dla wszystkich rozważanych parametrów DSA interwencja pozostała strategią droższą i jednocześnie skuteczniejszą od komparatora. Wyniki PSA w postaci wykresu rozrzutu znajdują się w przeważającej większości w pierwszej ćwiartce układu współrzędnych co potwierdza wyższą skuteczność, jak i większe koszty zastosowania T-DXd.

## **Wnioski końcowe**

Zastosowanie terapii trastuzumab derukstekan u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, w ramach istniejącego programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” jest strategią droższą, a zarazem bardziej skuteczną niż komparatory.

Wyniki analizy wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanem zapewnia znaczące wydłużenie przeżycia pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (zwiększenie o 80% w 2. linii leczenia oraz ponad dwukrotnie w 3. linii leczenia). Stosowanie trastuzumabu derukstekanu może przynieść istotne korzyści kliniczne, wpływając pozytywnie zarówno na jakość, jak i długość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

## **2. Cel opracowania**

Celem opracowania było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych trastuzumabu derukstekanu (produkt leczniczy Enhertu®) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, w ramach istniejącego programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Schemat PICO

Kontekst kliniczny badanej technologii określono w oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (APD) [1] wykorzystując schemat PICO:

- **P** Populacja, w której dana interwencja będzie zastosowana
- **I** Wnioskowana interwencja
- **C** Komparatory
- **O** Efekty (wyniki) zdrowotne

Wybór parametrów obejmujących populację, interwencję oraz komparatory szczegółowo opisano i uzasadniono w toku analizy problemu decyzyjnego (APD), a podsumowanie zamieszczono poniżej (Tabela 1). Natomiast wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej obejmują standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: liczbę uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY) oraz dodatkowo liczbę uzyskanych lat życia (ang. *life years*, LY). Powyższe parametry przedstawiono w postaci uśrednionych wartości w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wyniki zdrowotne przedstawiono ponadto w przeliczeniu na miesiące.

Tabela 1. Podsumowanie schematu PICO dla analizy ekonomicznej

| Parametr                                       | Opis                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b><br>P - <i>population</i>      | Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe |
| <b>Interwencja</b><br>I - <i>intervention</i>  | Produkt leczniczy Enhertu® (trastuzumab derukstekan)                                                                                               |
| <b>Komparator</b><br>C - <i>comparator</i>     | Ramucyrumab + paklitaksel (2. linia leczenia)<br>Trifluridyna/typiracil (3. i dalsze linie leczenia)                                               |
| <b>Wyniki zdrowotne</b><br>O - <i>outcomes</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li><li>• Dodatkowo: lata życia (LY)</li></ul>                      |

#### 3.2. Trastuzumab derukstekan – wnioskowane warunki finansowania

Produkt leczniczy Enhertu® podawany dożylnie (wlew dożylny) jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Produkt Enhertu finansowany jest w ramach listy *B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego*, dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach grupy limitowej: 1082.2, *Trastuzumab derukstekan*.



Finasowaniem objęte jest jedno opakowanie leku zawierające 1 fiolkę leku o zawartości 100 mg. [2]

Wnioskowane jest objęcie refundacją trastuzumabu derukstekanu w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe [1].

instrument dzielenia ryzyka polega na

Wnioskowane warunki refundacji produktu Enhertu® (ceny urzędowe, grupa limitowa, poziom odpłatności, instrument dzielenia ryzyka) zestawia Tabela 2. Określone warunki nie odbiegają od obecnie obowiązujących przepisów i dotyczą opakowania, które obecnie objęte jest refundacją w programie lekowym B.9.FM.

**Tabela 2. Warunki refundacji produktu Enhertu®**

| Parametr                                        | Opakowanie jednostkowe                                  |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Substancja czynna                               | Trastuzumab derukstekan                                 |
| Dawka                                           | 100 mg                                                  |
| Postać farmaceutyczna                           | proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji |
| Zawartość opakowania jednostkowego              | 1 fiolka                                                |
| Numer GTIN                                      | 04260161043629                                          |
| Cena zbytu netto                                | 7 501,70 zł                                             |
| Urzędowa cena zbytu (uwzględnia 8% podatek VAT) | 8 101,84 zł                                             |
| Cena hurtowa (uwzględnia 6% marżę hurtową)      | 8 587,94 zł                                             |
| Grupa limitowa                                  | 1082.2, Trastuzumab derukstekan                         |
| DDD                                             | Nie określono <sup>1</sup>                              |
| Wysokość limitu finansowania                    | 8 587,94 zł                                             |
| Poziom odpłatności                              | Bezpłatny                                               |
| Dopłata pacjenta                                | 0,00 zł                                                 |
| Kwota refundacji NFZ                            | 8 587,94 zł                                             |
|                                                 |                                                         |

<sup>1</sup>[https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01FD04](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01FD04) (dostęp 22.08.2024)

CHB – cena hurtowa brutto, DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

## 4. Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1. Strategia analityczna

Analiza opłacalności ekonomicznej opiera się na dostarczonym przez wnioskodawcę modelu skonstruowanym w programie *Microsoft Excel*® i dostosowanym do warunków lokalnych poprzez oszacowanie i wprowadzeniu polskich danych (użyteczności charakterystycznych dla populacji polskiej [3], danych o śmiertelności w ogólnej populacji [4]), weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności. Ponadto, model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii w tym kosztów leków i kosztów ich podania, kosztów stanów zdrowotnych i leczenia działań niepożądanych).

W analizie wykorzystano koszty jednostkowe opcji lekowych (trastuzumab derukstekan, ramucyrumab, paklitaksel, trifluridyna/typiracil), koszty podania oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków w ramach programu lekowego i chemioterapii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty opieki terminalnej nad pacjentem z chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas leczenia.

Dla wyników analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości (przeprowadzonej dla kluczowych parametrów) wyznaczono cenę progową wnioskowanej technologii – cena zbytu netto, przy której inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność jest równy wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: 190 380 zł (3 x 63 460 zł). Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. [5]

### 4.2. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (trastuzumab derukstekan) oraz aktualnej praktyki klinicznej z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii,

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*)

osobno w 2. oraz 3. linii leczenia pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w założonym horyzoncie czasowym.

Niniejszą analizę przeprowadzono uwzględniając polskie wytyczne HTA [6] oraz Minimalne wymagania jakie muszą spełnić analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [5].

#### **4.3. Perspektywa analizy**

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [6] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, tzn. płatnika publicznego i świadczeniobiorców, gdyż najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów w niniejszej analizie, tj. koszty programu lekowego i chemioterapii ponoszone są w całości przez płatnika publicznego. Oznacza to, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z prezentowanymi wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

#### **4.4. Horyzont czasowy**

Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 10-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

#### **4.5. Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi [6], tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

#### 4.6. Próg opłacalności stosowania technologii medycznych

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono progową cenę zbytu netto produktu leczniczego Enhertu®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł) [7].

#### 4.7. Struktura modelu ekonomicznego

Przedstawiona poniżej struktura modelu jest zgodna z innymi modelami dla wskazania zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego ocenianymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [8,9].

##### Modelowane stany zdrowia

Przygotowany model *de novo* wykorzystuje analizę przeżycia PartSA (ang. *partitioned survival analysis*) o strukturze obejmującej trzy stany zdrowia: bez progresji, progresję choroby oraz zgon. Mocne strony a także ograniczenia modelu typu *partitioned survival* zestawiono w poniższej tabeli.

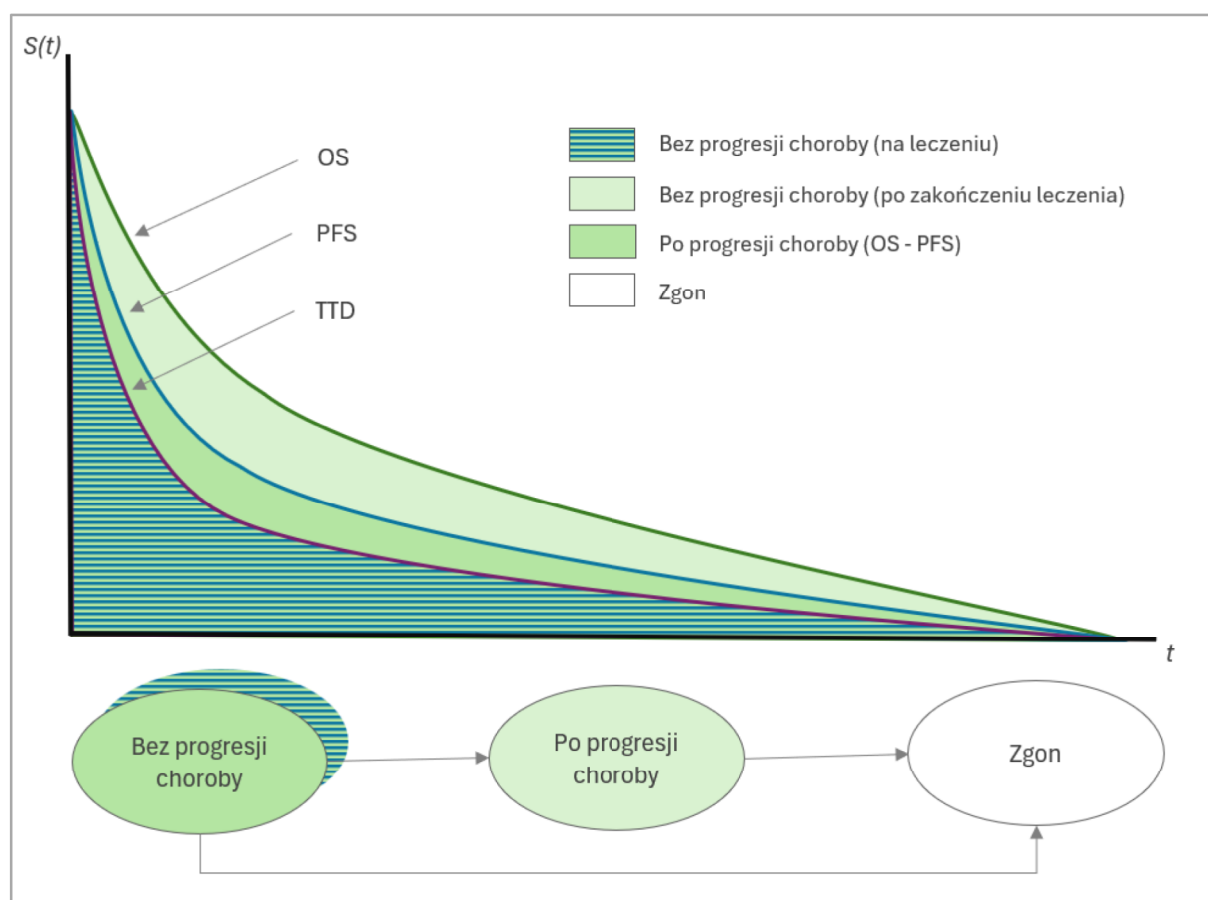
Tabela 3. Mocne strony oraz ograniczenia *partitioned survival analysis*

| Mocne strony                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ograniczenia                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>Bezpośrednie powiązanie pomiędzy często raportowanymi punktami końcowymi a prawdopodobieństwem zmiany stanów zdrowotnych</li><li>Intuicyjne i szeroko stosowane w onkologii</li><li>Łatwe w komunikowaniu i konstrukcji</li><li>Pozwala na stosunkowo łatwe powielanie danych z badań klinicznych</li><li>Może być używane dla danych zagregowanych lub danych z poziomu pacjenta</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Punkty końcowe przeżycia modelowane są niezależnie</li><li>Ekstrapolacja dla danego punktu końcowego odzwierciedla jedynie trendy tego punktu końcowego w ramach badania</li><li>Niepewne ekstrapolacje w przypadku „niedojrzałych” danych</li></ul> |

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie „wolnym od progresji choroby, PFS” i w każdym cyklu mogą przejść do stanu „progresja choroby” albo „zgon” albo pozostać w stanie „bez progresji”. W stanie PFS są pacjenci leczeni aktywnie oraz chorzy, u których zakończono leczenie. Jeżeli u pacjenta nastąpi progresja choroby, pacjent może pozostać w stanie „progresja choroby” bądź przejść do stanu „zgon” w każdym cyklu modelu. (Rysunek 1)



Rysunek 1. Struktura modelu



OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTD – czas do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*)

Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia oparty jest na krzywych przeżycia (OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i obliczany jest w sposób następujący:

- Bez progresji choroby = PFS
- Progresja choroby = OS – PFS
- Zgon = 1 – OS

Stan wolny od progresji choroby został zaprojektowany w celu uwzględnienia relatywnie wyższej jakości życia związanego ze stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL), gdy choroba jest stabilna przed wystąpieniem progresji. Model uwzględnia więc zmiany w HRQL pomiędzy stanem wolnym od progresji choroby a stanem progresja choroby.

W modelu przyjęto cykl długości 7 dni, który jest na tyle krótki, aby uwzględnić różne schematy dawkowania. W procesie modelowania uwzględniono także korektę połowy cyklu.



#### 4.8. Parametry kliniczne

Badanie kliniczne II fazy DESTINY-Gastric02 [10], wykazało, że pacjenci leczeni w 2. linii leczenia trastuzumabem derukstekanem przeżywali około 5,6 miesiący zanim doświadczyli progresji choroby. Mediana długości przeżycia całkowitego uczestników badania wyniosła 12,1 miesiąca.

**Tabela 4. DESTINY-Gastric02 [10] – wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (T-DXd (N=79))**

| Parametr | Mediana, mies. (95%CI) |
|----------|------------------------|
| OS       | 12,1 (9,4 – 15,4)      |
| PFS      | 5,6 (4,2 – 8,3)        |

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N – liczba pacjentów w badaniu; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan

Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, DESTINY-Gastric01 [11,12] wykazało, że trastuzumab derukstekan obniża ryzyko śmierci o 40% w porównaniu do chemioterapii (HR=0,60). Mediana długości przeżycia bez progresji choroby różniła się pomiędzy ramionami badania na korzyść interwencji i była to różnica istotna statystycznie.

**Tabela 5. DESTINY-Gastric01 [11,12] – wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (T-DXd (N=125))**

| Parametr                    | T-DXd              | Chemioterapia    | HR                        | p-value         |
|-----------------------------|--------------------|------------------|---------------------------|-----------------|
| OS; mediana, mies. (95%CI)  | 12,5 (10,3 – 15,2) | 8,9 (6,4 – 10,4) | <b>0,60 (0,42 – 0,86)</b> | <b>p = 0,01</b> |
| PFS; mediana, mies. (95%CI) | 5,6 (4,3 – 6,9)    | 3,5 (2,0 – 4,3)  | <b>0,47 (0,31 – 0,71)</b> | <b>&lt;0,05</b> |

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan

Model dostarczony przez Wnioskodawcę uwzględniał dane z poziomu pacjenta, a modelowanie opierało się na dopasowaniu krzywych przeżycia do wykresów Kaplana-Meiera w poszczególnych populacjach pacjentów (2. linia leczenia i 3. linia leczenia) – dlatego szczegółowe informacje dotyczących skuteczności rozpatrywanej interwencji znajdują się w rozdziale 5.2.2.

## 5. Modelowanie

### 5.1. Główne założenia modelu

Do głównych założeń modelu należy zaliczyć:

- ✓ Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym, aby odzwierciedlić maksymalny okres życia pacjenta z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Biorąc pod uwagę analizę problemu decyzyjnego [1], uznano, że przyjęty horyzont czasowy odpowiada horyzontowi dożywności.
- ✓ W analizie przyjęto, że długość cyklu wynosi jeden tydzień (7 dni) i jest ona wystarczająco krótka, aby odzwierciedlić częstość występowania zdarzeń oraz dawkowania ocenianych terapii.
- ✓ Do krzywych OS, PFS i czasu do zakończenia leczenia (TTD, ang. *time of treatment discontinuation*) dopasowano indywidualne krzywe parametryczne, w oparciu o dostępne dane z poziomu pacjenta.
- ✓ Autorzy modelu globalnego przeprowadzili szeroko zakrojone analizy w celu zidentyfikowania odpowiednich krzywych przeżycia opisujących skuteczność każdego leczenia, zgodnie z wytycznymi NICE DSU [13]. Wpływ przyjętych danych na wynik analizy był testowany w ramach analizy wrażliwości.
- ✓ Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania DESTINY-Gastric02 oraz analizy NICE TA378 [14].
- ✓ Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT odpowiednio na poziomie 5% i 3,5%.
- ✓ Charakterystykę wyjściową (wiek, płeć, waga, wzrost) przyjęto zgodnie z danymi dla europejskiej kohorty pacjentów z badania DESTINY-Gastric02.
- ✓ W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, obejmujące następujące koszty:
  - Koszty leczenia w ramach programu B.58:
    - W ramieniu interwencji: koszt zastosowania trastuzumabu derukstekanu, w tym: koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i podaniem leku w ramach programu lekowego;
    - W ramieniu komparatora: koszty zastosowania ramucyrumabu (2. linia) oraz triflurydyny/typiracylu (3. linia lub kolejne), w tym koszty leku,

diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i podaniem/wydaniem leku w ramach programu lekowego;

- Koszty chemioterapii, tj. paklitakselu (stosowanego w skojarzeniu z ramucyrumabem) uwzględniające również koszty podania chemioterapii;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty leczenia wspomagającego, obejmującego koszty radioterapii, leczenia przeciwbólowego;
- Koszty kolejnych linii leczenia – dla 2. linii leczenia założono, że 10,5% pacjentów leczonych jest w 3. linii leczenia trifluridyną/typiracylem (zgodnie z założeniami BIA [15]);
- Koszty opieki terminalnej.

## 5.2. Parametry modelu

Parametry modelu określono w oparciu o wyniki badań klinicznych DESTINY-Gastric01 [11,12] (3. i kolejne linie leczenia) oraz DESTINY-Gastric02 [10] (2. linia leczenia). Dane wykorzystane w procesie modelowania obejmowały dane z poziomu pacjenta (indywidualne dane pacjentów). Szczegółowy opis badań zamieszczono w analizie klinicznej [16].

### 5.2.1. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu

Populacja docelowa dla 2. linii leczenia jest zgodna z badaniem DESTINY-Gastric02. Obejmuje ono pacjentów z HER-2 dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (miejscowo zaawansowany lub z przerzutami), którzy doznali progresji choroby po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia obejmującego trastuzumab. Do badania DESTINY-Gastric02 włączono pacjentów z Europy i Ameryki Północnej, ze średnią wagą na poziomie [REDACTED] oraz średnim wzrostem wynoszącym [REDACTED] cm. Eksperci kliniczni (biorący udział w konsultacjach w ramach procesu modelowania) uznali, że powyższe dane są bardziej reprezentatywne dla Ameryki Północnej niż Europy. Dlatego w modelu przyjęto dane dla europejskiej kohorty pacjentów z badania DESTINY-Gastric02. (Tabela 6)

Natomiast populację docelową z 3. linii leczenia uwzględnia badanie kliniczne DESTINY-Gastric01. Wzięli w nim udział dorośli z HER-2 dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (miejscowo zaawansowany lub z przerzutami), którzy doznali progresji choroby po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia uwzględniających fluoropirymidynę, związki platyny i trastuzumab. Badanie DESTINY-Gastric01 przeprowadzono na pacjentach z Azji Pacyficznej (Korea, Japonia) i charakterystyka pacjentów (szczególnie w zakresie wagi i powierzchni ciała) nie odpowiada populacji

europejskiej. Dlatego także dla tej populacji przyjęto dane z badania DESTINY-Gastric02, charakterystyczne dla pacjentów z Europy.

Charakterystykę wyjściową stanowią takie parametry, jak wiek startowy, odsetek mężczyzn, waga i wzrost pacjentów (na podstawie których oszacowano powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*) chorych wg następującego wzoru:

$$(*) \quad BSA(m^2) = \sqrt{\left(\frac{wzrost\ (cm) \times waga\ (kg)}{3600}\right)}$$

Wg danych NFZ (Statystyki JGP – Programy lekowe) za okres 2020-2022 odsetek mężczyzn leczonych w ramach programu lekowego B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) wyniósł 68,7%, co potwierdza wartość uwzględnioną w modelach.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji dla 2. i 3. linii leczenia

| Parametr                             | Wartość średnia | Referencja              |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------------|
| Wiek (lata)                          | ████            | DESTINY-Gastric02       |
| Płeć – mężczyźni                     | ████            |                         |
| Waga (kg)                            | ████            |                         |
| Wzrost (m)                           | ████            |                         |
| Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) | ████            | Oszacowano wg wzoru (*) |

### 5.2.2. Analiza przeżycia

Analiza przeżycia została przeprowadzona zgodnie z trzema głównymi krokami:

1. Dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia w oparciu o algorytm opracowany przez Latimer 2013 (NICE DSU [13])
2. Wizualna ocena dopasowania modelu do danych klinicznych
3. Porównanie długoterminowych ekstrapolacji do zewnętrznych źródeł danych

Przeprowadzenie tego procesu zapewnia optymalny wybór najlepiej dopasowanych oraz najbardziej wiarygodnych rozkładów, w odniesieniu do kryteriów wydajności oraz klinicznej wiarygodności ekstrapolacji.

## 2. linia leczenia (badanie DESTINY-Gastric02)

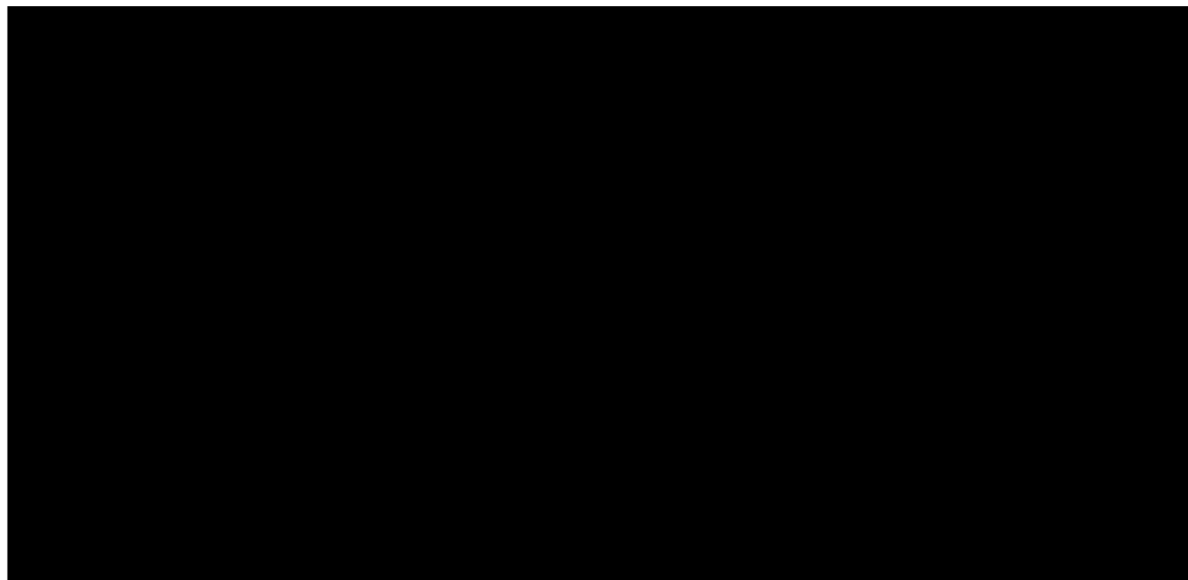
Modele parametryczne oszacowano w oparciu o indywidualne dane pacjentów włączonych do badania DESTINY-Gastric02 (data odcięcia listopad 2021). Przeprowadzono dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS), czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD). Analizowano siedem rozkładów



parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, logarytmiczno-normalny, logarytmiczno-logistyczny, uogólniony gamma i gamma.

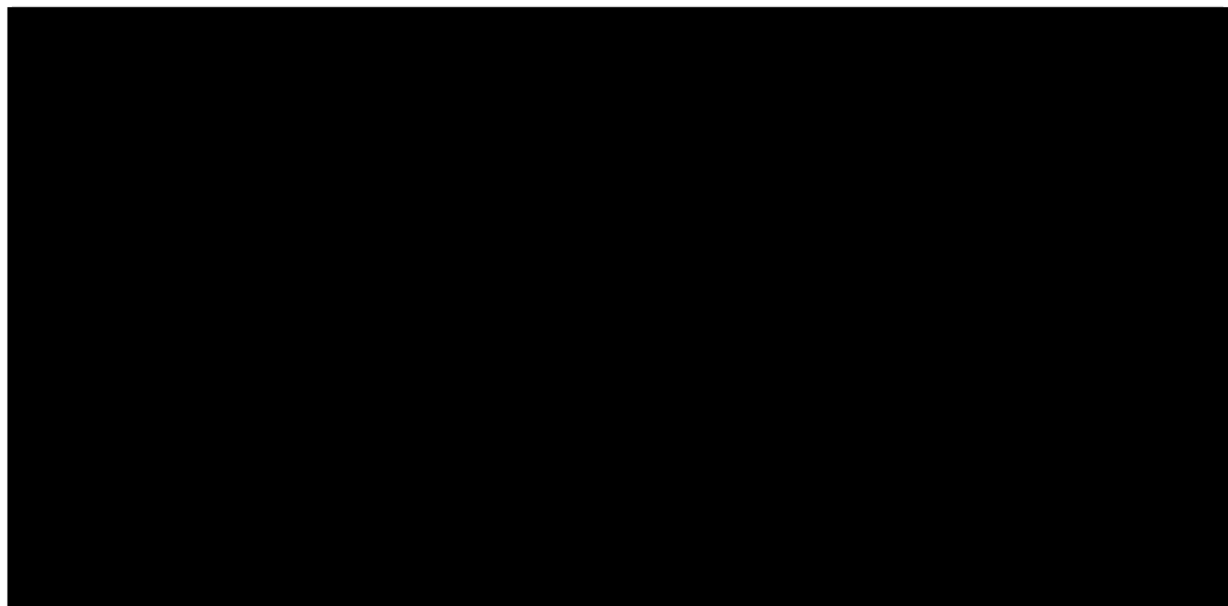
Długoterminowe ekstrapolacje przedstawiono na poniższych wykresach (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3).

**Wykres 1. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T-DXd (DESTINY-Gastric02)**



OS – przeżycie całkowite T-DXd - trastuzumab derukstekan

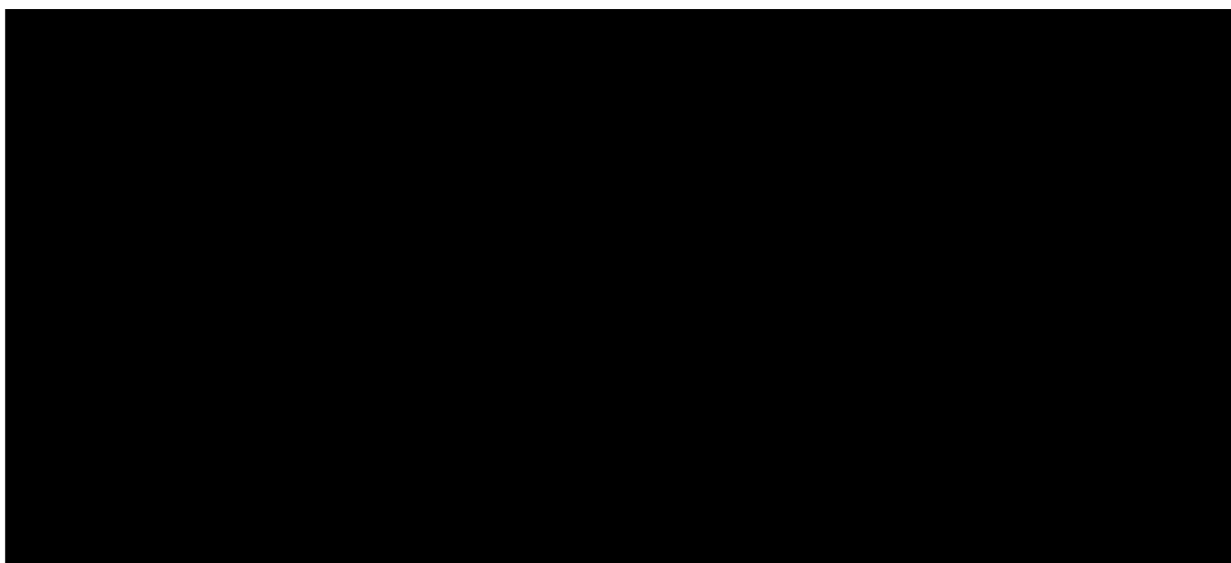
**Wykres 2. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T-DXd (DESTINY-Gastric02)**



PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, T-DXd - trastuzumab derukstekan



### Wykres 3. Parametryczne krzywe dopasowania TTD – T-DXd (DESTINY-Gastric02)



TTD – czas do zakończenia leczenia, T-DXd - trastuzumab derukstekan

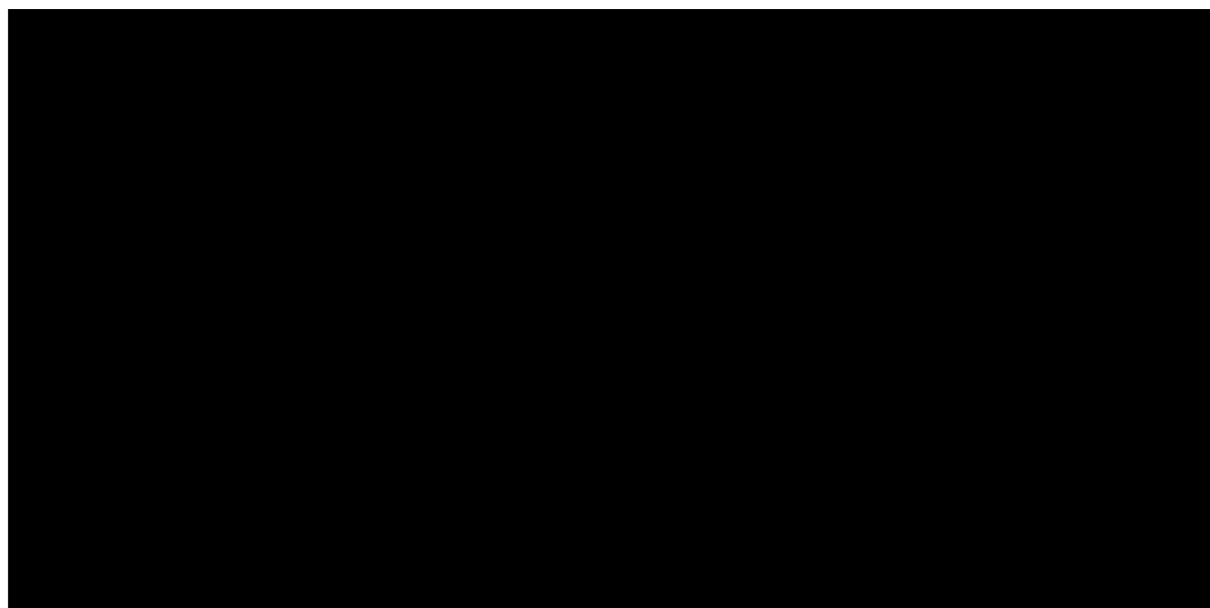
W wyniku wizualnej oceny krzywych dopasowania do analizy podstawowej wybrano rozkład [czarna klatka] jako najlepiej dopasowany do danych, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe rozkłady. Aby zminimalizować potencjalne różnice wynikające z zastosowania różnych typów wykresów, zdecydowano się na użycie jednego, spójnego rodzaju wykresu dla wszystkich krzywych, co pozwoliło skoncentrować się na jakości dopasowania do danych.

### 3. linia leczenia (badanie DESTINY-Gastric01)

Skuteczność terapii T-DXd oraz chemioterapii (irynotekan/paklitaksel) w zakresie przeżycia całkowitego określono na podstawie wyników badania DESTINY-Gastric01 (data odcięcia: czerwiec 2020 rok). W badaniu DESTINY-Gastric01 w momencie daty odcięcia danych wystąpiły 84 zdarzenia w ramieniu T-DXd oraz 49 w ramieniu chemioterapii, przy 70% dojrzałości OS.

W populacji ITT stosowanie T-DXd zapewniło statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu do terapii irynotekanem/paklitakselem – HR wyniósł 0,60 (95% CI: 0,42; 0,86). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI: 10,5; 15,2) dla grupy otrzymującej T-DXd oraz 8,9 miesiąca (95% CI: 6,4; 10,4) dla grupy stosującej chemioterapię. Zestawienie danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego z badania DESTINY-Gastric01 przedstawiono na poniższym wykresie.

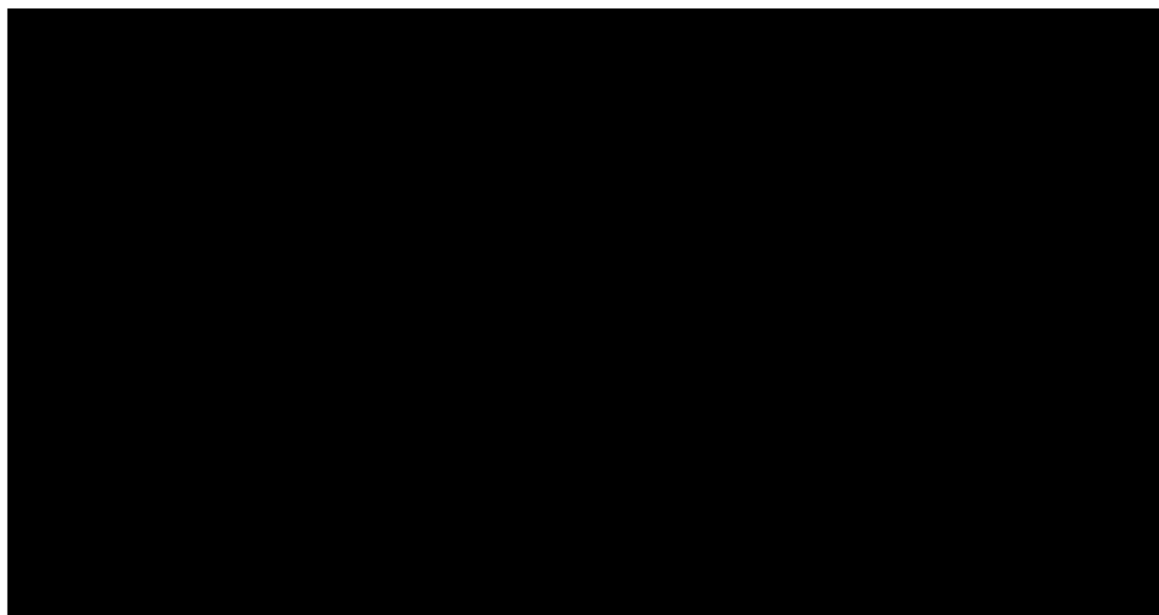
**Wykres 4. Krzywe KM dla OS – badanie DESTINY-Gastric01**



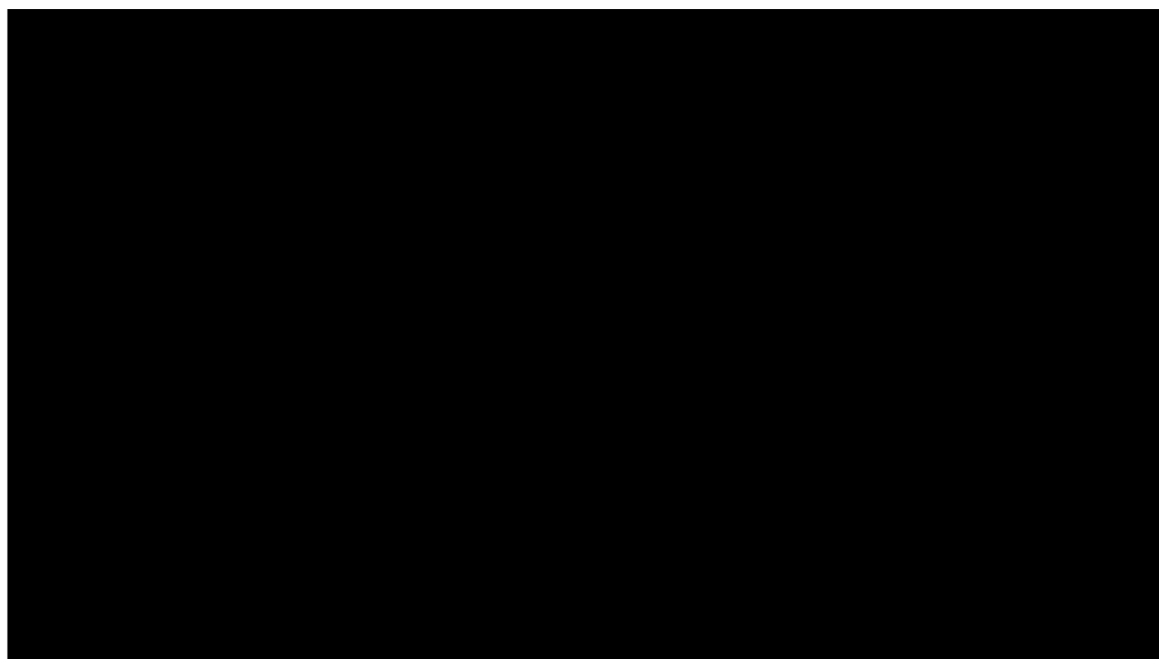
Dla każdego ramienia leczenia do danych dopasowano siedem rozkładów parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, logarytmiczno-normalny, logarytmiczno-logistyczny, uogólniony gamma i gamma. Przyjęto modele niezależne.

Długoterminowe ekstrapolacje dla każdego ramienia leczenia przedstawiono na poniższych wykresach.

**Wykres 5. Krzywe parametryczne dla OS dla T-DXd (data odcięcia czerwiec 2020)**



**Wykres 6. Krzywe parametryczne dla OS dla irynotekan/paklitaksel (data odcięcia czerwiec 2020)**

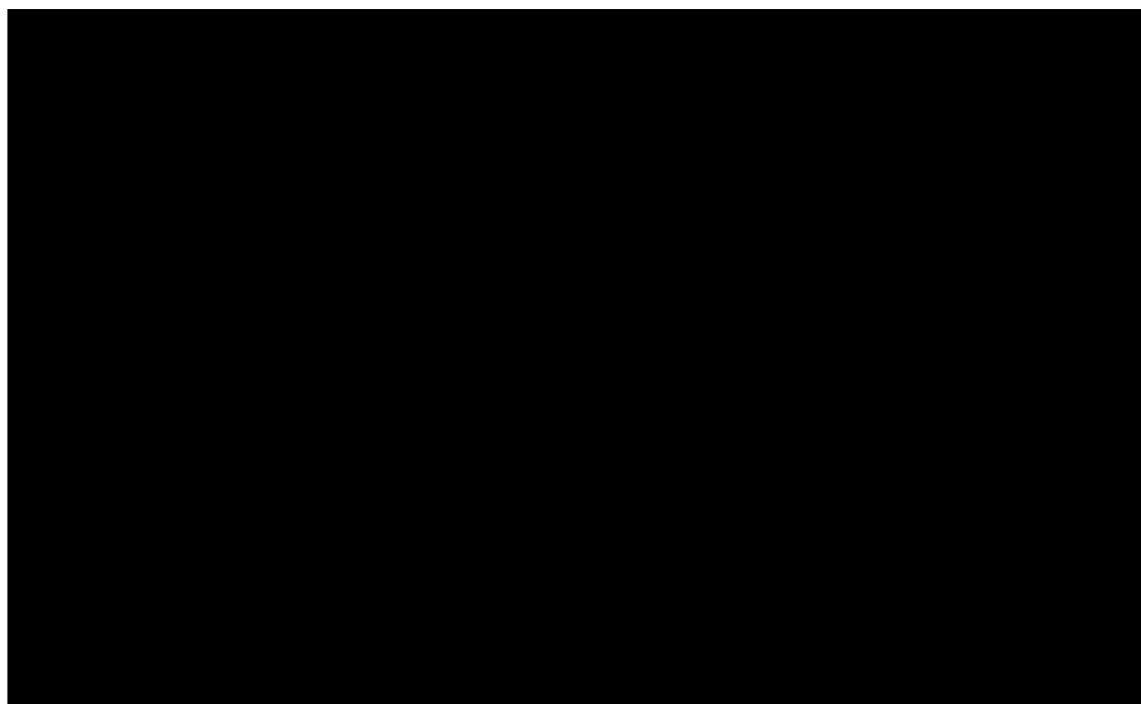


Na podstawie wizualnego dopasowania rozkład [REDACTED] wydaje się najbardziej odpowiednim rozkładem dla ramienia leczenia T-DXd oraz ramienia komparatora. Rozkład ten zapewnia dobre wizualnie dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera.

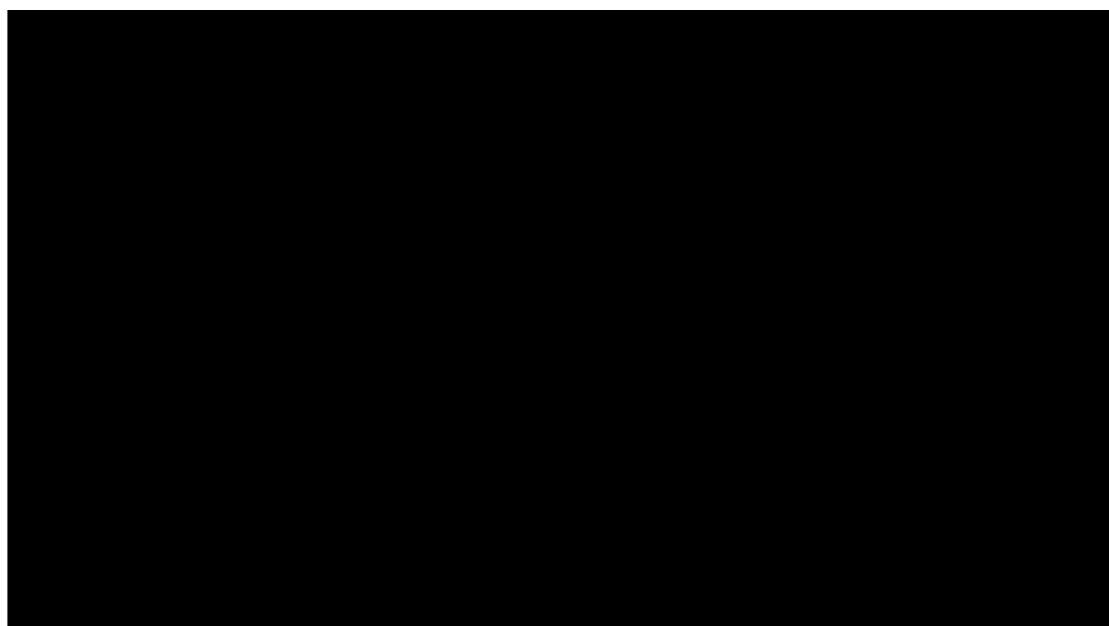
Odnaleziono jedno badanie Makiyama 2018 [17], którego długoterminowe wyniki porównano wynikami z badania DESTINY-Gastric01. Badanie Makiyama 2018 [26] obejmowało 146 pacjentów z Japonii, leczonych monoterapią irynotekanem w co najmniej trzeciej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka. Wskaźniki ekstrapolacji uzyskane za pomocą rozkładu [REDACTED] dla irynotekanu/paklitakselu w modelu są zgodne z tymi zaobserwowanymi w badaniu Makiyama 2018 [17], w którym oszacowano roczny wskaźnik przeżycia OS na 3%.

Długoterminowe ekstrapolacje przeżycia wolne od progresji choroby (PFS) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD) dla każdego ramienia leczenia przedstawiono na poniższych wykresach.

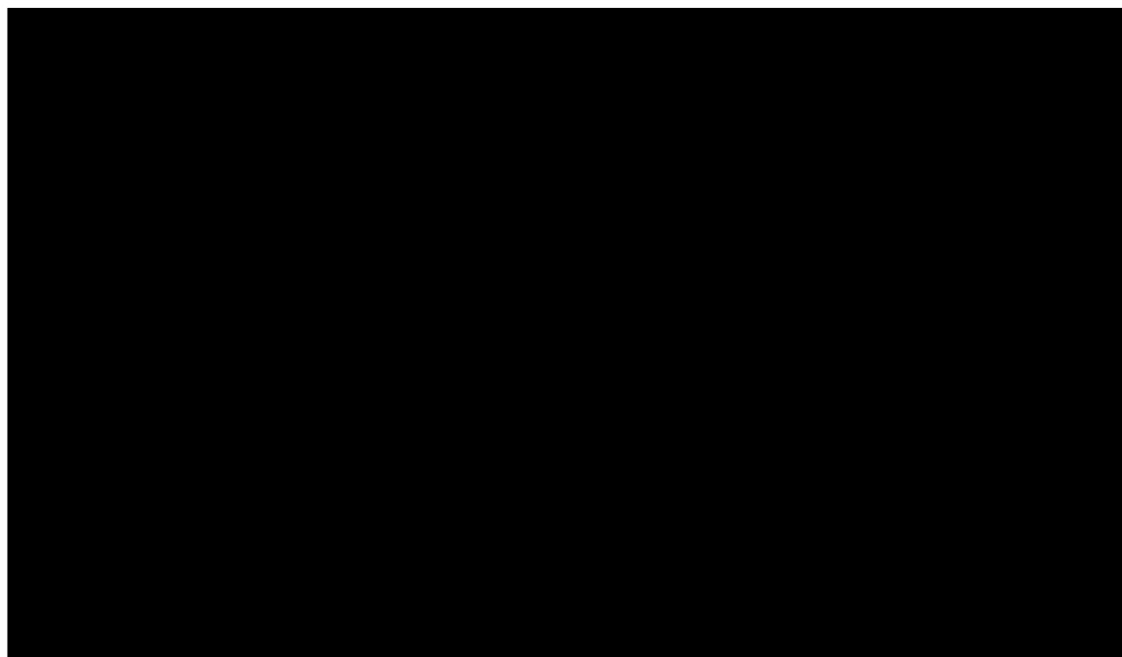
**Wykres 7. Krzywe parametryczne dla PFS dla T-DXd (data odcięcia czerwiec 2020)**



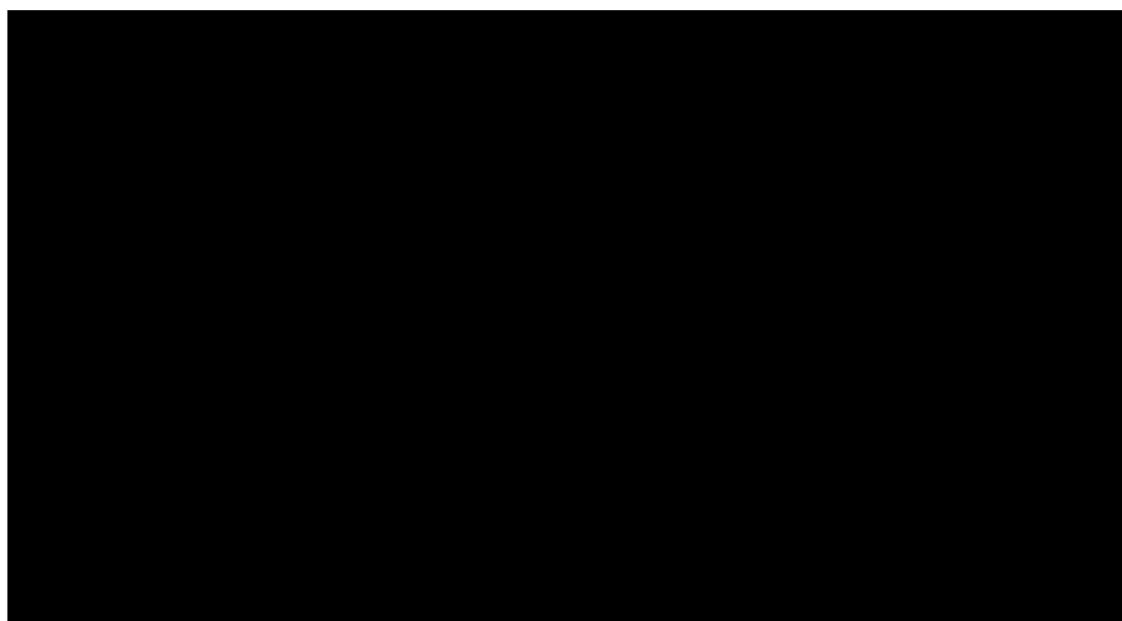
**Wykres 8. Krzywe parametryczne dla PFS dla irynotekan/paklitaksel (data odcięcia czerwiec 2020)**



Wykres 9. Krzywe parametryczne dla TTD dla T-DXd (data odcięcia czerwiec 2020)



Wykres 10. Krzywe parametryczne dla TTD dla irynotekan/paklitaksel (data odcięcia czerwiec 2020)



Na podstawie wizualnego dopasowania PFS rozkład [REDACTED] wydaje się być najbardziej odpowiednim rozkładem modelowania PFS dla ramienia leczenia T-DXd oraz dla ramienia irynotekanem/paklitakselem. Wskaźniki 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji dla tego rozkładu są nieco [REDACTED] niż te obserwowane w badaniu obserwacyjnym Makiyama 2018 [17]. W przypadku TTD, na podstawie wizualnego dopasowania także rozkład [REDACTED] wydaje się najbardziej odpowiednim rozkładem dla ramienia leczenia T-DXd. Rozkład ten wiąże się z długoterminowym wiarygodnym dopasowaniem i zapewnia dobre wizualnie



dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera. Wybór tego samego typu wykresu pozwala zminimalizować potencjalne różnice wynikające z zastosowania różnych typów krzywych i pozwala skoncentrować się na jakości dopasowania do danych.

### 5.2.3. Względna skuteczność i porównania pośrednie

Szczegóły przeprowadzonego porównania pośredniego zamieszczono w analizie klinicznej [16].

#### 2. linia

Z uwagi na brak odnalezionych badań porównujących bezpośrednio T-DXd z ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem, wykorzystano dostarczone przez Wnioskodawcę opracowanie obejmujące porównanie pośrednie. Z uwagi na jednoramienny charakter badania DESTINY-Gastric02 porównanie pośrednie przeprowadzono metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*). Metoda ta wymaga dokładnej identyfikacji istotnych czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu leczenia (TEMs, ang. *treatment effect modifiers*), które należy uwzględnić. Główne czynniki prognostyczne oraz TEMs obejmują wiek, płeć, pochodzenie etniczne, region geograficzny, podtyp histologiczny i liczbę miejsc przerzutów.

Porównanie pośrednie T-DXd z ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem przeprowadzono na podstawie wyników badania RAINBOW [19] (koncentrując się na populacji zachodniej, biorąc pod uwagę fakt, że pochodzenie etniczne zostało zidentyfikowane jako czynnik prognostyczny).

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że terapia T-DXd jest skuteczniejsza w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji w porównaniu do terapii ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem (Tabela 7).

Tabela 7. Porównanie pośrednie T-DXd vs RAM+PAKL – podsumowanie wyników

| Komparator                | HR [95% CI] T-DXd vs RAM+PAKL |     |
|---------------------------|-------------------------------|-----|
|                           | OS                            | PFS |
| Ramucyrumab + paklitaksel |                               |     |

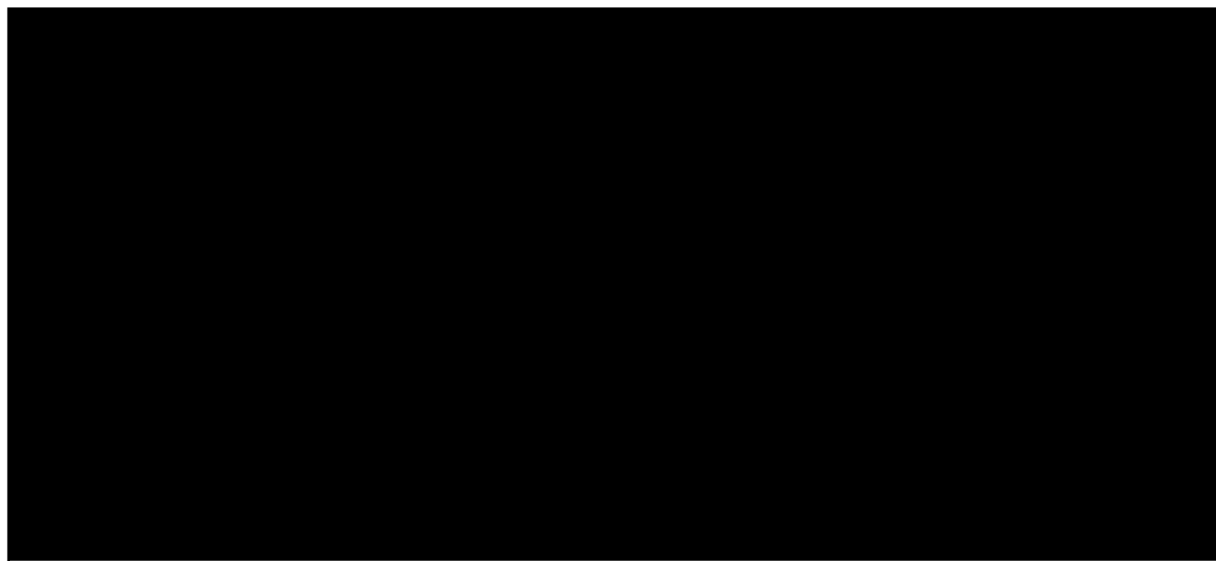
OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

Na poniższych wykresach przedstawiono ekstrapolację krzywych OS i PFS przy zastosowaniu HR.

**Wykres 11. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T-DXd oraz ramucyrumab + paklitaksel – porównanie pośrednie**



**Wykres 12. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T-DXd oraz ramucyrumab + paklitaksel – porównanie pośrednie**



Ze względu na brak danych nie przeprowadzono porównania pośredniego dla TTD. W celu ekstrapolacji czasu do przerywania leczenia dla terapii ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem, do krzywej TTD dla terapii T-DXd zastosowano HR dla PFS ([REDAKED] T-DXd w porównaniu do terapii ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem).

### **3. linia**

Z uwagi na brak odnalezionych badań porównujących bezpośrednio T-DXd z T/T, wykorzystano dostarczone przez Wnioskodawcę opracowania obejmujące porównanie pośrednie.

Po dostosowaniu danych pacjentów z badania DESTINY-Gastric01 do charakterystyk wyjściowych uczestników badania TAGS [20] (zastosowano korekty ze względu na wiek, płeć, status ECOG, fakt stosowania taksanów we wcześniejszych liniach leczenia oraz według pierwotnej lokalizacji [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki w postaci OS oraz PFS, jakie otrzymano po leczeniu chorych z zaawansowanym GC lub GEJC lekiem trastuzumab derukstekan w trzeciej linii leczenia były korzystniejsze od tych, jakie osiągnęli pacjenci leczeni triflurydyną z typiracylem (Tabela 8).

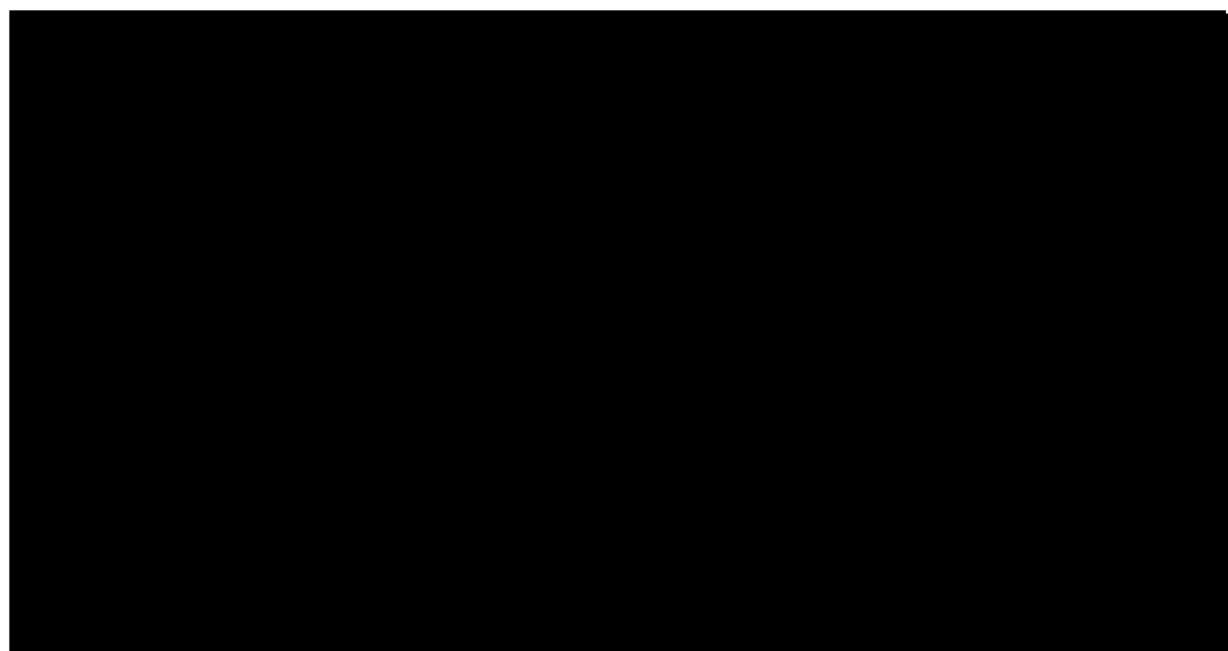
**Tabela 8. Porównanie pośrednie z T/T – podsumowanie wyników**

| Komparator             | HR [95% CI] T-DXd vs T/T |            |
|------------------------|--------------------------|------------|
|                        | OS                       | PFS        |
| Trifluridyna/typiracil | [REDACTED]               | [REDACTED] |

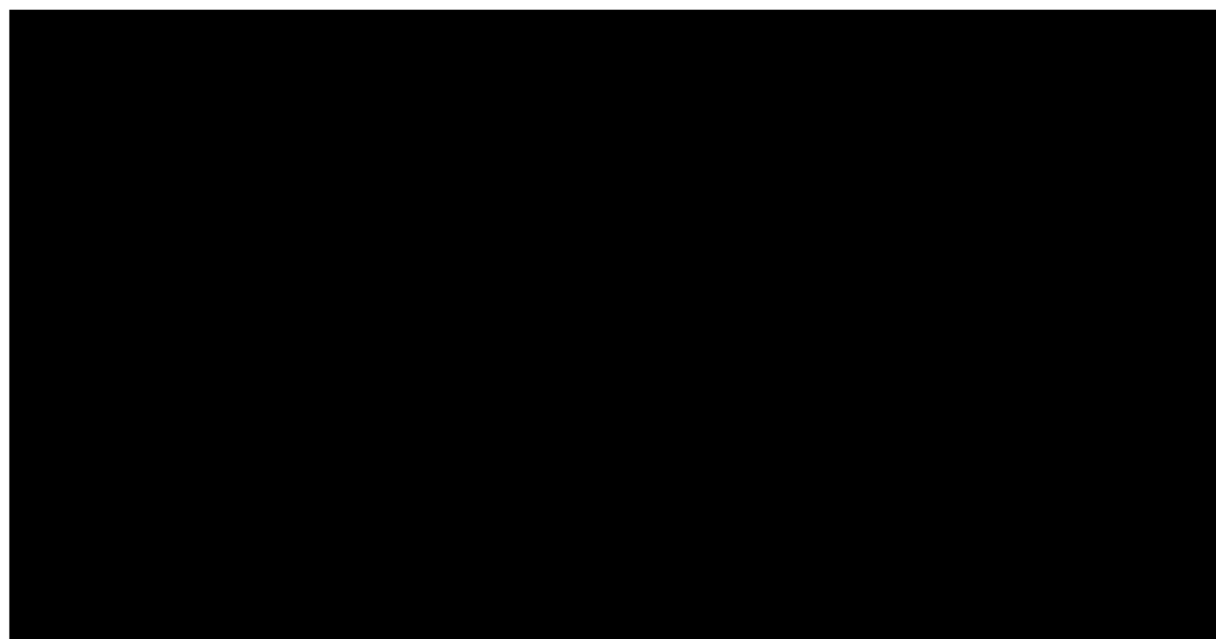
OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

Na poniższych wykresach przedstawiono ekstrapolację krzywych OS i PFS przy zastosowaniu HR.

**Wykres 13. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T-DXd oraz T/T – porównanie pośrednie**



Wykres 14. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T-DXd oraz T/T – porównanie pośrednie



#### 5.2.4. Zdarzenia niepożądane

Kryteria wyboru zdarzeń niepożądanych obejmują te związane z leczeniem (gdzie było to możliwe do określenia), stopnia 3. lub wyższego oraz pojawiające się co najmniej u 5% pacjentów z badania DESTINY-Gastric01. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu (ang. *treatment-related adverse events of special interest*) z badania DESTINY-Gastric01 również uwzględniono, pod warunkiem, że były stopnia 3. lub wyższego i raportowano je u przynajmniej jednego pacjenta.

Tabela 9. Częstość zdarzeń niepożądanych w zależności od linii leczenia oraz stosowanego leku/skójaznienia leków

| Zdarzenie niepożądane            | 2. linia leczenia |          | 3. linia leczenia |        |
|----------------------------------|-------------------|----------|-------------------|--------|
|                                  | T-DXd             | RAM+PACL | T-DXd             | T/T    |
| Anemia                           | 13,92%            | 9,17%    | 38,40%            | 19,10% |
| Leukopenia                       | 5,06%             | 17,43%   | 20,80%            | 9,25%  |
| Nudności                         | 7,59%             | 13,61%   | 5,60%             | 2,99%  |
| Obniżona liczba neutrofili       | 11,39%            | 40,67%   | 51,20%            | 34,03% |
| Zmniejszony apetyt               | 5,06%             | 3,06%    | 16,80%            | 8,66%  |
| Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) | 1,27%             | 0,00%    | 2,40%             | 0,00%  |
| Zmęczenie                        | 5,06%             | 11,93%   | 8,00%             | 6,87%  |
| Anoreksja                        | 0,00%             | 3,06%    | 0,00%             | 0,00%  |

| Zdarzenie niepożądane  | 2. linia leczenia     |              | 3. linia leczenia     |           |
|------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-----------|
|                        | T-DXd                 | RAM+PACL     | T-DXd                 | T/T       |
| Gorączkowa neutropenia | 0,00%                 | 1,22%        | 0,00%                 | 0,00%     |
| Ból brzucha            | 0,00%                 | 6,12%        | 0,00%                 | 4,18%     |
| Nadciśnienie           | 0,00%                 | 14,68%       | 0,00%                 | 0,00%     |
| Ból                    | 0,00%                 | 0,92%        | 0,00%                 | 0,00%     |
| Biegunka               | 0,00%                 | 3,67%        | 0,00%                 | 2,69%     |
| Neuropatia             | 0,00%                 | 8,26%        | 0,00%                 | 0,00%     |
| Wymioty                | 0,00%                 | 0,00%        | 0,00%                 | 3,58%     |
| Małopłytkowość         | 0,00%                 | 0,00%        | 11,20%                | 3,28%     |
| Limfopenia             | 0,00%                 | 0,00%        | 12,00%                | 0,00%     |
| Hipokaliemia           | 0,00%                 | 0,00%        | 4,00%                 | 0,00%     |
| Źródło danych          | DESTINY-Gastric02 CSR | RAINBOW [19] | DESTINY-Gastric01 CSR | TAGS [20] |

T-DXd - trastuzumab derukstekan, RAM+PACL – ramucyrumab + paklitaksel, T/T – triflurydyna/tipiracyl, ILD - Interstitial Lung Disease

### 5.2.5. Użyteczności stanów zdrowia

Dostosowane modele ekonomiczne uwzględniają następujące stany zdrowia, dla których niezbędne było określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- brak progresji choroby (PFS),
- progresja choroby (PPS, ang. *post-progression survival*).

W oryginalnych modelach użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badań DESTINY-Gastric01 (3. linia leczenia) i DESTINY-Gastric02 (2. linia leczenia), w których jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniach DESTINY-Gastric01 i DESTINY-Gastric02 zbierano dane dotyczące jakości życia (mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L) w następujących momentach:

- dzień 1 przed jakimikolwiek testami lub badaniami obserwacyjnymi,
- dzień 15 ( $\pm 1$ ), co 6 tygodni od rozpoczęcia badania (np. dzień 43 ( $\pm 7$ ), 85 ( $\pm 7$ ), 127 ( $\pm 7$ ) itd.),
- moment zakończenia leczenia (EOT, ang. *end of treatment*).

W modelu globalnym wartości użyteczności przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L, wykorzystując algorytm mapowania odpowiedzi opracowany przez Hernandez [21]. W celu oszacowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w zależności od zdefiniowanych stanów



zdrowia (przed progresją, progresja choroby), autorzy oryginalnego modelu posłużyli się metodą liniowych modeli mieszanych (ang. *linear mixed models*). Średnie wartości użyteczności i 95% przedziały ufności (CI) dla zdefiniowanych stanów zdrowia z najlepiej dopasowanego modelu uzyskano przy użyciu metod najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares method*). Do modelowania korelacji między pacjentami wykorzystano nieustrukturyzowaną macierz korelacji (ang. *unstructured correlation matrix*). W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki dopasowanego modelu wyznaczone przez autorów oryginalnego modelu oraz przewidywane wartości użyteczności.

**Tabela 10. Wartości użyteczności - DESTINY-Gastric01 i DESTINY-Gastric02**

| Parametr          | Wartości (95% CI) |
|-------------------|-------------------|
| DESTINY-Gastric01 |                   |
| Wartość wyjściowa |                   |
| DESTINY-Gastric02 |                   |
| Wartość wyjściowa |                   |

Średnie wartości użyteczności są wyższe w badaniu DESTINY-Gastric01 w porównaniu do badania DESTINY-Gastric02, co może wynikać z różnic w charakterystyce początkowej w obu badaniach. W związku z tym, aby uniknąć stosowania wyższych wartości użyteczności dla 3. lub kolejnych linii leczenia, użyteczność dla stanu zdrowia PFS w 3. linii leczenia zaczerpnięto z badania DESTINY-Gastric02.

W badaniu DESTINY-Gastric02 nie zebrano danych EQ-5D u pacjentów po progresji choroby (już po zakończeniu leczenia). W związku z powyższym autorzy modelu oryginalnego obniżenie użyteczności związane z progresją choroby zaczerpnęli z analizy dla ramucyrumabu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego uprzednio leczonego chemioterapią (TA378). W celu uzyskania użyteczności dla stanu zdrowia PPS, spadek użyteczności związany z progresją choroby zaczerpniętego z analizy TA378 [14] zastosowano do wartości użyteczności PFS z badania DESTINY-Gastric02.

**Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia TA378 (badanie RAINBOW [14])**

| Źródło                  | PFS   | PPS   | Obniżenie użyteczności |
|-------------------------|-------|-------|------------------------|
| TA378 (badanie RAINBOW) | 0,737 | 0,587 | 0,150                  |

Zestawienie wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej zamieszczono poniżej.

**Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa**

| Stany zdrowia | Wartość (95% CI) |
|---------------|------------------|
| PFS           |                  |
| PPS           |                  |

\*przedziały ufności w stanie PPS oszacowano poprzez zastosowanie spadku użyteczności TA378 do przedziału ufności związanego z poziomem użyteczności w stanie PFS z badania DESTINY-Gastric02

### Wtórne źródła informacji o użytecznościach

Na potrzeby analizy posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Lonsurf® w 3. linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Przegląd systematyczny opublikowany w analizie dla Lonsurf® został przeprowadzony 20 lipca 2022 roku w bazie Medline, jest zatem aktualny na dzień złożenia wniosku tj. nie przekracza 5 lat od momentu publikacji. Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania i zawiera użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: PFS i PPS. W konsekwencji zdecydowano o uwzględnieniu tego przeglądu w niniejszej analizie. W jego wyniku zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniach, które zidentyfikowano w ramach odnalezionego przeglądu systematycznego. W ramach analizy wrażliwości testowano użyteczności zaczerpnięte z publikacji Zhang 2022 [22] i Martin 2018 [23], pominięto natomiast użyteczności z trzeciej publikacji z uwagi na użyteczności bardzo zbliżone do tych z analizy podstawowej.

**Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia określone na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego**

| Stany zdrowia       | PFS    | PPS    |
|---------------------|--------|--------|
| Zhang 2022 [22]     | 0,756* | 0,586* |
| Martin 2018 [23]    | 0,73** | 0,66** |
| Al.-Batan 2016 [24] | 0,74^  | 0,56^  |

\*założono, że stan przed progresją będzie wynikiem użyteczności dla zaawansowanego raka żołądka, a stan po progresji wynikiem odejmowania użyteczności przed progresją i wartości 0,15, która jest różnicą między stanem wczesnego raka żołądka a stanem zaawansowanego raka żołądka;

\*\*wykorzystano wyniki użyteczności na podstawie EQ-5D w populacji stosującej regorafenib na początku badania i po 12 tyg.;

^założono, że stan przed progresją wynik EQ-5D index na początku badania (0,74) w grupie leczonej ramucyrumabem i paklitakselem, do obliczenia użyteczności w stanie po progresji wykorzystano obniżenie użyteczności po zakończeniu leczenia wynoszący w tej grupie -0,176

### 5.2.6. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Dane zaczerpnięto z analiz ekonomicznych ocenianych przez NICE lub danych literaturowych dotyczących populacji osób z rakiem połączenia żołądkowo-przelykowego lub innych chorób, jeśli dane dla populacji docelowej nie były dostępne (m.in. niedrobnokomórkowego raka płuc

i raka piersi z przerzutami). Średni czas trwania każdego zdarzenia niepożądanego zaczerpnięto także z analiz ekonomicznych. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów został uwzględniony w analizie poprzez jednorazowe obniżenie wyniku QALY w pierwszym cyklu podania leku w związku z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

**Tabela 14. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych**

| Zdarzenie niepożądane            | Spadek użyteczności | Źródło                                          | Średni czas trwania (dni) | Źródło                                  |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| Anemia                           | -0,1190             | TA669 (rak żołądka) [25]                        | 16,1                      | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Leukopenia                       | -0,0900             | Nafees 2008 (założono jak dla neutropenii) [26] | 15,1                      | TA643 (in line with TA529)(NSCLC) [27]  |
| Nudności                         | -0,0480             | Nafees 2008 [26]                                | 3,0                       | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Obniżona liczba neutrofilii      | -0,0900             | Nafees 2008 (założono jak dla neutropenii) [26] | 15,1                      | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Zmniejszony apetyt               | -0,0480             | założono jak dla nudności (TA669 [25])          | 3,0                       | założono jak dla nudności (TA669 [25])  |
| Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) | -0,1700             | TA704 (mBC) [28]                                | 52,0                      | TA704 (mBC) [28]                        |
| Zmęczenie                        | -0,0735             | TA403 (NSCLC) [29]                              | 21,0                      | TA403: założenie [29]                   |
| Anoreksja                        | -0,1530             | TA378 (rak żołądka) [30]                        | 35,0                      | TA378 (rak żołądka) [30]                |
| Gorączkowa neutropenia           | -0,1500             | TA669 (rak żołądka) [25]                        | 7,1                       | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Ból brzucha                      | -0,0690             | TA669 (rak żołądka) [25]                        | 17,0                      | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Nadciśnienie                     | -0,1500             | TA378 (rak żołądka) [30]                        | 8,0                       | TA378 (rak żołądka) [30]                |
| Ból                              | -0,0690             | TA378 (rak żołądka) [30]                        | 17,0                      | TA378 (rak żołądka) [30]                |
| Biegunka                         | -0,0480             | założono jak dla nudności (TA669 [25])          | 3,0                       | założono jak dla nudności (TA669 [25])  |
| Neuropatia                       | -0,0140             | TA704 (mBC) [28]                                | 16,2                      | TA704 (mBC) [28]                        |
| Wymioty                          | -0,0480             | założono jak dla nudności (TA669 [25])          | 3,0                       | założono jak dla nudności               |
| Małopłytkowość                   | -0,1100             | Nafees 2008 (założono jak dla neutropenii) [26] | 10,0                      | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Limfopenia                       | -0,0510             | Nafees 2008 (założono jak dla neutropenii) [26] | 15,0                      | TA669 (rak żołądka) [25]                |
| Hipokaliemia                     | -0,0735             | założono jak dla zmęczenia (TA760) [31]         | 1                         | założono jak dla zmęczenia (TA760) [31] |

mBC: przerzutowy rak piersi; TA: raport techniczny; NSCL: niedrobnokomórkowy rak płuca

## 6. Koszty

W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem dorosłych pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, obejmujące następujące koszty:

- Koszty leczenia w ramach programu B.58:
  - W ramieniu interwencji: koszt zastosowania trastuzumabu derukstekanu, w tym: koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i podaniem leku w ramach programu lekowego;
  - W ramieniu komparatora: koszty zastosowania ramucyrumabu (2. linia) oraz triflurydyny/typiracylu (3. linia), w tym koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i podaniem/wydaniem leku w ramach programu lekowego;
- Koszty chemioterapii, tj. paklitakselu (stosowanego w skojarzeniu z ramucyrumabem) uwzględniające również koszty podania chemioterapii;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty leczenia wspomagającego (ang. *supportive care*), obejmującego koszty radioterapii, leczenia przeciwbólowego;
- Koszty opieki terminalnej.

Koszty podane są w polskich złotych (zł) i aktualne na czas składania wniosku refundacyjnego (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r [2]). W celu aktualizacji kosztów zaczerpniętych z innych analiz [9,32,33,34] wykorzystano wskaźniki cen w obszarze zdrowie (koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej).

W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365,25 dni. W dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, natomiast do obliczeń przyjęto wartości bez zaokrągleń.

### 6.1. Koszt zastosowania leków

#### 6.1.1. Leki refundowane w ramach programu lekowego

##### Interwencja – trastuzumab derukstekan

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu Enhertu® opisano szczegółowo w rozdz. 3.2. Zgodnie z danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę w wariantcie bez RSS cena hurtowa brutto produktu Enhertu jest zgodna z ceną zamieszczoną



na aktualnej liście leków refundowanych, natomiast cena z uwzględnieniem RSS odpowiada proponowanej w umowie podziału ryzyka (szczegóły zobacz Tabela 2).

**Tabela 15. Cena produktu Enhertu zawierającego substancję czynną trastuzumab derukstekan**

| Produkt                                                          | Dawka  | Zawartość opakowania | CHB bez uwzględnienia RSS | CHB z uwzględnieniem RSS |
|------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|---------------------------|--------------------------|
| Enhertu, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji | 100 mg | 1 fiolka             | 8 587,94 zł               | ██████████               |

CHB – cena hurtowa brutto, RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

### Koszty komparatorów: ramucyrumab + paklitaksel (2. linia), triflurydyna/typiracyl (3. linia)

Oficjalne ceny produktów leczniczych Cyramza oraz Lonsurf zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ [2] obowiązującego od października 2024 r. Ceny rzeczywiste (uwzględniające RSS) zaczerpnięto z portalu IkarPRO [35].

**Tabela 16. Cena produktów zawierających substancje czynne ramucyrumab (Cyramza) oraz triflurydyna/typiracyl (Lonsurf)**

| Parametr                                                | Dawka       | Zawartość opakowania | Ceny oficjalne (CHB) | Ceny rzeczywiste |
|---------------------------------------------------------|-------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Cyramza, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 10 ml mg/ml | 2 fiol.po 10 ml      | 3 846,53 zł          | 2 805,00 zł      |
| Lonsurf, tabl. powł.                                    | 15+6,14 mg  | 20 szt.              | 2 428,10 zł          | 1 970,49 zł      |
|                                                         | 15+6,14 mg  | 60 szt.              | 7 284,29 zł          | 5 911,47 zł      |
|                                                         | 20+8,19 mg  | 20 szt.              | 3 237,46 zł          | 2 627,32 zł      |
|                                                         | 20+8,19 mg  | 60 szt.              | 9 712,36 zł          | 7 881,96 zł      |
| Referencja                                              |             |                      | [2]                  | [35]             |

CHB – cena hurtowo brutto

W dalszej analizie uwzględniono ceny rzeczywiste, uwzględniające RSS.

### Względna intensywność dawki

Względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) obliczana jest jako stosunek rzeczywistej dawki podanej pacjentowi do dawki zaplanowanej lub zalecanej przez lekarza. Jeśli pacjent otrzymuje pełną dawkę stosunek ten wynosi 100%. W celu uwzględnienia rzeczywistego zużycia leków w ramach analizy podstawowej uwzględniono RDI zarówno dla interwencji, jak i komparatorów. W przypadku pacjentów otrzymujących 2. linię terapii T-DXd uwzględniano RDI oszacowane na podstawie danych z badania DESTINY-Gastric02 (██████████). Z uwagi na brak informacji dotyczących RDI w badaniu DESTINY-Gastric01, przyjęto, że dla populacji stosującej T-DXd w 3. linii RDI będzie na takim samym poziomie jak w przypadku



pacjentów otrzymujących 2. linię leczenia. RDI dla terapii RAM+PKL zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego dla RAM [37], natomiast dla T/T – z analizy ekonomicznej dla tego leku stosowanego w 3. linii leczenia przerzutowego raka żołądka [8].

Tabela 17. Względna intensywność dawki

| Leczenie |             | Dawka                                                                           | RDI   | Referencje        |
|----------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| T-DXd    |             | 6,4 mg/kg mc. 1. dniu 21-dniowego cyklu                                         | ■     | DESTINY-Gastric02 |
| RAM+PKL  | ramucyrumab | 8 mg/kg mc. w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu                                   | 98,6% | ChPL Cyramza [37] |
|          | paklitaksel | 80 mg/m <sup>2</sup> pc. 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu                    | 87,7% |                   |
| T/T      |             | 35 mg/m <sup>2</sup> pc. 2x dziennie w dniach 1-5 oraz 8-12 w 28-dniowego cyklu | 84,7% | [8]               |

RDI – względna intensywność dawki, pc. – powierzchnia ciała, mc. – masa ciała

Ponadto, zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ pacjentowi zostaje rozliczona tylko taka część leku jaka została mu podana zgodnie z jego wagą czy powierzchnią ciała. Dlatego w modelu założono 100% możliwość dzielenia fiolek leku pomiędzy pacjentami, co odpowiada sytuacji, w której płatnik publiczny pokrywa wyłącznie koszty podanej części leku.

### 6.1.2. Leki refundowane w ramach chemioterapii

#### Paklitaksel (stosowany w skojarzeniu z ramucyrumabem)

Paklitaksel w leczeniu pacjentów z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego jest finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w katalogu chemioterapii. Ze środków publicznych refundowane są obecnie 3 produkty lecznicze o różnych zawartościach opakowania (1 fiol. a 16,7 ml; 1 fiol. a 5 ml; 1 fiol.po 25 ml; 1 fiol. a 50 ml; 1 fiol.po 100 ml).

Tabela 18. Ceny produktów zawierających substancję czynną paklitaksel (refundowane we wskazaniu leczenia nowotworu żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego)

| Parametr                                                                  | Dawka   | Zawartość opakowania | Cena hurtowa brutto (zł) | Wysokość limitu finansowania (zł) |
|---------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 16,7 ml    | 53,46                    | 53,46                             |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml      | 71,43                    | 71,43                             |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml       | 26,90                    | 20,61                             |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml      | 143,10                   | 143,10                            |
| Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 6 mg/ml | 1 fiol.po 16,7 ml    | 114,48                   | 68,69                             |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml      | 154,55                   | 103,04                            |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml       | 34,34                    | 20,61                             |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml      | 343,44                   | 206,07                            |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol. a 16,7 ml    | 68,69                    | 68,69                             |
|                                                                           | 6 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml       | 26,90                    | 20,61                             |

| Parametr                                                                     | Dawka   | Zawartość opakowania | Cena hurtowa brutto (zł) | Wysokość limitu finansowania (zł) |
|------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 6 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml      | 154,55                   | 154,55                            |
|                                                                              | 6 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml     | 274,75                   | 274,75                            |
|                                                                              | 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml      | 77,27                    | 77,27                             |

Zgodnie z zapisami zarządzeń Prezesa NFZ [38] rozliczeniu podlegają jedynie wydane lub podane pacjentowi ilości leku. W przypadku paklitakselu, dawkowanie ustalone jest w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta a NFZ nie ponosi kosztów niewykorzystanej części leku. Ponadto rzeczywista cena paklitakselu może być niższa niż wynika to z oficjalnego cennika MZ, z uwagi na zawarte umowy dotyczące instrumentów podziału ryzyka oraz wyników przetargów szpitalnych. Z uwagi na powyższe, w ramach analizy wykorzystano dane z Komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii – stan na czerwiec 2024 r. [39] (Tabela 19).

Tabela 19. Paklitaksel – cena jednostkowa (za 1 mg)

| Kod substancji  | Substancja czynna i jednostka                       | Średnia cena za jednostkę (zł)* | Referencja         |
|-----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| 5.08.10.0000050 | PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG | 0,374355                        | Komunikat DGL [39] |

\*do oszacowań w modelu wykorzystano niezaokrągloną cenę za jednostkę

Paklitaksel podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni [36]. W oszacowaniu kosztu na podanie wykorzystano powierzchnię ciała oszacowaną w oparciu o średni wzrost i masę ciała pacjentów z badania klinicznego DESTINY-Gastric02 (Tabela 6). Jednorazowa dawka paklitakselu kosztuje [REDACTED].

Tabela 20. Koszt pojedynczej dawki palitakselu

| Substancja czynna | Dawka                | Średnia dawka na podanie             | Koszt za pojedynczą dawkę leku | Referencja            |
|-------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Paklitaksel       | 80 mg/m <sup>2</sup> | (=80 mg/m <sup>2</sup> × [REDACTED]) | (=[REDACTED] × 0,374355)       | Tabela 6<br>Tabela 19 |

## 6.2. Koszt realizacji programu lekowego

Koszty programu lekowego oprócz kosztów leków, obejmują koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu (np. hospitalizacje, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym) oraz badania diagnostyczne wskazane w opisie programu lekowego wykonywane przy kwalifikacji, jak i monitorowaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Częstość i rodzaj świadczeń medycznych w ramach programu lekowego są dostosowywane indywidualnie do każdego pacjenta, biorąc pod uwagę szereg czynników. Do najważniejszych

należą: stan kliniczny pacjenta, obecność chorób współistniejących, indywidualna tolerancja na lek oraz ryzyko występowania działań niepożądanych. Zindywidualizowane podejście pozwala na optymalizację terapii, zwiększając skuteczność przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa jej stosowania dla pacjenta.

Wycenę punktową poszczególnych świadczeń zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ określającego warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [40]. Aktualną cenę za punkt rozliczeniowy w wysokości 1,77 zł przyjęto dla umów zawartych na drugie półrocze 2024 r. [41]

Analiza listy badań wymaganych przy kwalifikacji i monitorowaniu programu lekowego B.58 u pacjentów leczonych ramucyrumabem lub triflurydyną z typiracylem oraz proponowaną treścią programu lekowego uwzględniającego trastuzumab derukstekan wykazała, że wymagane badania i ich częstotliwość są zbliżone. Przyjęto zatem, że wycena punktowa diagnostyki dla trastuzumabu derukstekanu wyniesie również 3 878,00 punktów (Tabela 21).

**Tabela 21. Koszty świadczeń towarzyszących [40,41]**

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                                                                                                                                                    | Wycena punktowa | Cena za punkt | Koszt jednostkowy |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|
| 5.08.07.0000001 | Hospitalizacja związana z wykonaniem programu                                                                                                                        | 486,72          | 1,77 zł       | 861,49 zł         |
| 5.08.07.0000003 | Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu                                                                                                  | 486,72          | 1,77 zł       | 861,49 zł         |
| 5.08.07.0000004 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu                                                                                            | 108,16          | 1,77 zł       | 191,44 zł         |
| 5.08.08.0000185 | Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego ramucyrumabem lub triflurydyną z typiracylem | 3 878,00*       | 1,77 zł       | 6 864,06 zł       |

\*ryczałt roczny za diagnostykę

W związku z drogą podania trastuzumabu derukstekanu oraz ramucyrumabu założono, że każdorazowy wlew dożylny wymagał będzie hospitalizacji lub hospitalizacji w trybie jednodniowym. Natomiast wydanie triflurydyny z typiracylem (postać doustna) rozliczane będzie w ramach świadczenia – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu przed każdym cyklem leczenia.

### 6.3. Koszt podania chemioterapii (CHT)

Rozważaną chemioterapię (paklitaksel) podaje się w postaci infuzji dożylniej, trwającej do 60 minut. Podanie chemioterapii może odbywać się w ramach hospitalizacji lub porady ambulatoryjnej (Tabela 22). Wycena punktu dla świadczeń w zakresie chemioterapii [41] wynosi, podobnie jak dla programów lekowych, 1,77 zł. Zgodnie opinią eksperta medycznego paklitaksel podawany jest w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dot. chemioterapii

[32]. Dlatego w ramach analizy podstawowej przyjęto koszt podania CHT na poziomie 554,01 zł (porada ambulatoryjna), natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto koszt hospitalizacji (690,30 zł).

Tabela 22. Koszty świadczeń związanych z podaniem chemioterapii [38,41]

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                                                              | Wycena punktowa | Cena za punkt | Koszt jednostkowy |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|
| 5.08.05.0000175 | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390             | 1,77 zł       | 690,30 zł         |
| 5.08.05.0000172 | kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                       | 313             | 1,77 zł       | 554,01 zł         |

## 6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu zidentyfikowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego 24 lipca 2024 roku przeszukano bazę AOTMiT. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne dla populacji docelowej oraz dwie analizy dla produktu Enhertu w populacji pacjentek z rakiem piersi, w których przedstawiono koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie. Z uwagi na przyjętą perspektywę, uwzględniono jedynie koszty płatnika publicznego.

Tabela 23. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w analizach ekonomicznych

| Zdarzenie niepożądane            | Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego |                    |                  | Rak piersi        |                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                                  | Lonsurf 2023 [8]                                | Keytruda 2022 [32] | Cyramza 2016 [9] | Enhertu 2024 [34] | Enhertu 2022 [33] |
| Anemia                           | 592,37                                          | 3 399,20           | 4 589,95         | 417,00            | 3 610,23          |
| Leukopenia                       | 592,37                                          | -                  | -                | 75,00             | 75,00             |
| Nudności                         | -                                               | 2 944,04           | -                | 1 830,00          | 1 830,00          |
| Obniżona liczba neutrofili       | 592,37                                          | 2 841,20           | -                | 75,00             | -                 |
| Zmniejszony apetyt               | 260,31                                          | 2 388,64           | -                | -                 | -                 |
| Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) | -                                               | -                  | -                | 1 602,00          | 3379,47           |
| Zmęczenie                        | 0,00                                            | 4,14               | 0,00             | 75,00             | -                 |
| Anoreksja                        | -                                               | 2 388,64           | 2 571,68         | -                 | -                 |
| Gorączkowa neutropenia           | -                                               | -                  | 5149,1           | 9 862,00          | 1 722,79          |
| Ból brzucha                      | 1 783,61                                        | -                  | 197,66           | -                 | -                 |
| Nadciśnienie                     | -                                               | -                  | 1 457,24         | -                 | -                 |
| Ból                              | -                                               | -                  | 197,66           | -                 | -                 |
| Biegunka                         | -                                               | -                  | -                | -                 | 1 830,00          |



| Zdarzenie niepożądane          | Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przelykowego |                    |                  | Rak piersi        |                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                                | Lonsurf 2023 [8]                                | Keytruda 2022 [32] | Cyramza 2016 [9] | Enhertu 2024 [34] | Enhertu 2022 [33] |
| Neuropatia                     | -                                               | -                  | -                | -                 | 1 771,00          |
| Wymioty                        | -                                               | 2 944,04           | -                | -                 | 1 830,00          |
| Małopłytkowość                 | -                                               | -                  | 2 125,00         | -                 | -                 |
| Limfopenia                     | -                                               | -                  | -                | 75,00             | -                 |
| Hipokaliemia                   | -                                               | 2 944,04           | -                | -                 | -                 |
| Rok, z którego pochodzą koszty | 2023 r.                                         | 2022 r.            | 2016 r.          | 2022 r.           | 2021 r.           |

ILD - Interstitial Lung Disease

Aby oszacować aktualne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, uwzględniono wskaźnik inflacji w sektorze zdrowie, zaczerpnięty z danych Głównego Urzędu Statystycznego nt. wskaźników cen na koniec roku dla lat 2017-2024 [54] (szczegóły w załączniku – rozdz. 13.3). W kolejnym kroku dla poszczególnych zdarzeń oszacowano średnie koszty, które następnie uwzględniono w analizie podstawowej (Tabela 24).

**Tabela 24. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniające inflację – analiza podstawowa**

| Zdarzenie niepożądane            | Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przelykowego (zł) |                    |                  | Rak piersi (zł)   |                   | Wartość średnia (zł) |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|                                  | Lonsurf 2023 [8]                                     | Keytruda 2022 [32] | Cyramza 2016 [9] | Enhertu 2024 [34] | Enhertu 2022 [33] |                      |
| Anemia                           | 665,89                                               | 4 092,36           | 6 454,58         | 502,03            | 4 346,43          | 3 212,26             |
| Leukopenia                       | 665,89                                               | -                  | -                | 90,29             | 90,29             | 282,16               |
| Nudności                         | -                                                    | 3 544,39           | -                | 2 203,17          | 2 203,17          | 2 650,24             |
| Obniżona liczba neutrofilii      | 665,89                                               | 3 420,58           | -                | 90,29             | -                 | 1 392,25             |
| Zmniejszony apetyt               | 292,62                                               | 2 875,73           | -                | -                 | -                 | 1 584,17             |
| Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) | -                                                    | -                  | -                | 1 928,68          | 4 068,61          | 2 998,64             |
| Zmęczenie                        | 0,00                                                 | 4,98               | 0,00             | 90,29             | -                 | 23,82                |
| Anoreksja                        | -                                                    | 2 875,73           | 3 616,41         | -                 | -                 | 3 246,07             |
| Gorączkowa neutropenia           | -                                                    | -                  | 7 240,89         | 11 873,06         | 2 074,10          | 7 062,68             |
| Ból brzucha                      | 2 004,97                                             | -                  | 277,96           | -                 | -                 | 1 141,46             |
| Nadciśnienie                     | -                                                    | -                  | 2 049,23         | -                 | -                 | 2 049,23             |
| Ból                              | -                                                    | -                  | 277,96           | -                 | -                 | 277,96               |
| Biegunka                         | -                                                    | -                  | -                | -                 | 2 203,17          | 2 203,17             |
| Neuropatia                       | -                                                    | -                  | -                | -                 | 2 132,14          | 2 132,14             |



| Zdarzenie niepożądane | Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (zł) |                    |                  | Rak piersi (zł)   |                   | Wartość średnia (zł) |
|-----------------------|------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
|                       | Lonsurf 2023 [8]                                     | Keytruda 2022 [32] | Cyramza 2016 [9] | Enhertu 2024 [34] | Enhertu 2022 [33] |                      |
| Wymioty               | -                                                    | 3 544,39           | -                | -                 | 2 203,17          | 2 873,78             |
| Małopłytkowość        | -                                                    | -                  | 2 988,27         | -                 | -                 | 2 988,27             |
| Limfopenia            | -                                                    | -                  | -                | 90,29             | -                 | 90,29                |
| Hipokaliemia          | -                                                    | 3 544,39           | -                | -                 | -                 | 3 544,39             |

## 6.5. Koszty leczenia wspomagającego

Leczenie wspomagające u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje leczenie przeciwbólowe (morfina), transfuzje krwi oraz radioterapię. Częstość stosowania poszczególnych elementów leczenia wspomagającego określili autorzy modelu w oparciu o publikację NICE [30].

Tabela 25. Leczenie wspomagając – częstość zastosowania

| Parametr        | Częstość podania (na tydzień) | Odsetek pacjentów           |                        | Referencje |
|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------|
|                 |                               | W czasie leczenia aktywnego | Bez leczenia aktywnego |            |
| Morfina         | 7 (codziennie)                | 42,10%                      | 62,90%                 | NICE [30]  |
| Transfuzja krwi | 0,23 (1 raz na miesiąc)       | 8,80%                       | 23,80%                 | NICE [30]  |
| Radioterapia    | 0,23 (1 raz na miesiąc)       | 14,00%                      | 11,90%                 | NICE [30]  |

Koszty morfiny oraz transfuzji krwi obliczono na podstawie danych NFZ [42,43], natomiast koszt radioterapii – w oparciu o analizę dla ramucyrumabu w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego [9]. Szczegółowe oszacowania kosztów poszczególnych elementów leczenia wspomagającego przedstawiono w załączniku 13.4.

Tabela 26. Koszty leczenia wspomagającego

| Parametr                                          | Koszt na jedno podanie |
|---------------------------------------------------|------------------------|
| Morfina – średni ważony koszt za dawkę            | 1,39 zł                |
| Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych | 662,57 zł              |
| Radioterapia                                      | 4 021,85 zł            |

## 6.6. Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia

Zgodnie z zaleceniami PTOK w przypadku nowotworów żołądka po zakończeniu aktywnego leczenia zaleca się uczęszczanie na wizyty kontrolne co 3 – 6 miesięcy przez 1 – 3 lata po

leczeniu (następnie rzadziej) [44]. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu co 3 miesiące. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ [45].

Tabela 27. Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia

| Kod produktu    | Nazwa produktu                            | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt 1. wizyty |
|-----------------|-------------------------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44               | 1,75 zł       | 77 zł           |

## 6.7. Koszty opieki terminalnej

W zaawansowanym stadium choroby nowotworowej głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów. Istotnym aspektem jest zwalczanie rosnącej liczby uciążliwych objawów fizycznych, które towarzyszą terminalnej fazie choroby nowotworowej, takich jak ból, utrata apetytu, duszność, nudności, wymioty, zaparcia, zmęczenie, depresja i wiele innych. Skuteczność leczenia objawowego opiera się na dokładnej analizie przyczyn i mechanizmów występujących objawów, co umożliwia wprowadzenie efektywnego leczenia. [46]

Koszty opieki terminalnej, podobnie jak dla kosztów działań niepożądanych, zaczerpnięto z publikowanych analiz ekonomicznych (Tabela 28). Zgodnie z analizą ekonomiczną [8] jako opiekę terminalną przyjęto koszty opieki paliatywnej. Koszt opieki terminalnej jest rozliczany jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Aktualny (uwzględniający inflację) koszt opieki terminalnej oszacowano na 5 908,90 zł.

Tabela 28. Koszty leczenia w fazie terminalnej

| Parametr, rok*                     | Koszt jednostkowy | Koszt zaktualizowany o wskaźnik inflacji** |
|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|
| Koszt opieki terminalnej [8], 2020 | 4 751,26 zł       | 5 908,90 zł                                |

\*rok, z którego pochodzą koszty; \*\*GUS [54] (rozdz. 13.3)

## 7. Walidacja modelu

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych należy przeprowadzić walidację modelu w zakresie:

- ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych, strukturą modelu oraz błędów syntaktycznych w kodzie programu (walidacja wewnętrzna),
- porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu (walidacja konwergencji),
- zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (walidacja zewnętrzna).

Na etapie dostosowania modelu do danych lokalnych testowano model poprzez użycie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, powtarzalności wyników modelu przy użyciu równoważnych wartości. Analizowano także kod programu w celu wykrycia błędów syntaktycznych. W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej dokonano korekty zidentyfikowanych nieścisłości.

Walidacja konwergencji przeprowadza się poprzez porównanie wyników dla innych analiz dla tej samej technologii medycznej. W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono jedną publikację [47] oceniającą opłacalność zastosowania T-DXd u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, leczonych uprzednio co najmniej dwiema liniami leczenia (szczegóły wyszukiwania zamieszczono w rozdz. 13.1). Wyniki odnalezionej publikacji wskazują, że oceniana interwencja jest droższa i jednocześnie skuteczniejsza od leczenia chemioterapią. Wyniki w postaci QALY wskazują na wyższe wartości zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora niż uzyskane w modelu w 3. linii leczenia. Wynika to prawdopodobnie z zastosowania dodatkowej użyteczności związanej z odpowiedzią na leczenie.

Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu na etapie dopasowania krzywych przeżycia do danych z badań klinicznych (rozdz. 5.2.2)

## 8. Założenia analizy wrażliwości

### 8.1. Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA)

Poniższa tabela zestawia testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) kluczowe parametry i założenia. Szczegółowe zestawienie wszystkich parametrów analizy oraz założeń testowanych w ramach DSA wraz z uzasadnieniem i źródłami danych zamieszczono w załączniku (rozdz. 13.5).

Tabela 29. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości

| Nazwa wariantu analizy wrażliwości* | Parametr                                    | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Referencje                                                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Charakterystyka wejściowa           |                                             |                    |                     |                                                                  |
| Płeć DESTINY-Gastric02              | Płeć – mężczyźni                            | ■                  | ■                   | Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozkładu Beta       |
| Waga DESTINY-Gastric02              | Waga (kg)                                   | ■                  | ■                   | Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozkładu Normalnego |
| Parametry kliniczne                 |                                             |                    |                     |                                                                  |
| ■                                   | Przeżycie całkowite**                       | ■                  | ■                   | Do analizy wrażliwości wybrano skraje dopasowania (rozdz.5.2.2)  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   | Przeżycie wolne od progresji choroby**      | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   | Czas leczenia**                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| ■                                   |                                             | ■                  | ■                   |                                                                  |
| HR OS: RAM+PAKL min                 | Skuteczność względna OS: T-DXd vs RAM+PAKL  | ■                  | ■                   | Przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (Tabela 7)     |
| HR OS: RAM+PAKL max                 |                                             |                    | ■                   |                                                                  |
| HR PFS: RAM+PAKL min                | Skuteczność względna PFS: T-DXd vs RAM+PAKL | ■                  | ■                   |                                                                  |
| HR PFS: RAM+PAKL max                |                                             |                    | ■                   |                                                                  |
| HR OS: T/T min                      | Skuteczność względna OS: T-DXd vs T/T       | ■                  | ■                   | Przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (Tabela 8)     |
| HR OS: T/T max                      |                                             |                    | ■                   |                                                                  |
| HR PFS: T/T min                     | Skuteczność względna PFS: T-DXd vs T/T      | ■                  | ■                   |                                                                  |
| HR PFS: T/T max                     |                                             |                    | ■                   |                                                                  |

| Nazwa wariantu analizy wrażliwości*                    | Parametr                                              | Analiza podstawowa                                                                | Analiza wrażliwości                                                                 | Referencje                                                                                |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Użyteczności</b>                                    |                                                       |                                                                                   |                                                                                     |                                                                                           |
| Użyteczności – Zhang 2022                              | Przed progresją (PFS)<br>Po progresji choroby (PPS)** |  | PFS: 0,756<br>PPS: 0,586                                                            | Testowano użyteczności zaczerpnięte z przeglądu literatury AE Lonsurf 2017 [22;23]        |
| Użyteczności – Martin 2018                             |                                                       |                                                                                   | PFS: 0,73<br>PPS: 0,66                                                              |                                                                                           |
| No disutility AE                                       | Obniżenie użyteczności związane z AEs**               | Tabela 14                                                                         | 0                                                                                   | Testowano założenie braku wpływu AEs na jakość życia pacjentów – założenie własne         |
| <b>Koszty (zł) oraz parametry wpływające na koszty</b> |                                                       |                                                                                   |                                                                                     |                                                                                           |
| RDI T-DXd min                                          | Względne intensywność dawki**                         |  |  | Testowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla zakładanego rozkładu Beta          |
| RDI T-DXd max                                          |                                                       |                                                                                   |  |                                                                                           |
| RDI RAM+PAKL min                                       |                                                       | RAM: 86,90%<br>PAKL: 87,7%                                                        | RAM: 92%<br>PAKL: 66%                                                               |                                                                                           |
| RDI RAM+PAKL max                                       |                                                       |                                                                                   | RAM: 100%<br>PAKL: 99%                                                              |                                                                                           |
| RDI T/T - min                                          |                                                       | 84,7%                                                                             | 65%                                                                                 |                                                                                           |
| RDI T/T - max                                          |                                                       |                                                                                   | 97%                                                                                 |                                                                                           |
| Koszt podania CHT (max)**                              | Koszt jednostkowy podania chemioterapii**             | 554,01 zł                                                                         | 690,30 zł                                                                           | Koszt podania CHT w ramach hospitalizacji – założenie własne                              |
| Koszty AEs (min, max)                                  | Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych**                | Tabela 24                                                                         | Tabela 24                                                                           | Założono minimalną i maksymalną wartość dla poszczególnych analiz [9,32-34] (rozdz. 13.3) |
| Koszty op. terminalnej (min, max)                      | Koszt opieki terminalnej                              | Tabela 28                                                                         | Min: 4 807,72 zł<br>Max: 7 121,93 zł                                                | Testowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla zakładanego rozkładu Gamma         |
| <b>Pozostałe parametry</b>                             |                                                       |                                                                                   |                                                                                     |                                                                                           |
| Brak dyskontowania**                                   | Dyskontowanie kosztów                                 | 5%                                                                                | 0%                                                                                  | Zgodnie z Wytocznymi HTA [6]                                                              |
|                                                        | Dyskontowanie efektów                                 | 3,5%                                                                              |                                                                                     |                                                                                           |

\*jeżeli nie oznaczono inaczej to wartość przyjęto dla 2. i 3. linii leczenia; \*\*warianty wymagające zmiany więcej niż jednego parametru (np. minimalne koszty leczenia wszystkich działań niepożądanych) oszacowano manualnie (poprzez zmianę parametru w danych wejściowych do modelu), natomiast pozostałe warianty oszacowano z wykorzystaniem dedykowanego modułu DSA; zbiorcze wyniki DSA zamieszczono w modelu w arkuszu DSA\_results

## 8.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) poprzez 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo według zadanym im rozkładów dla analizy



podstawowej (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). PSA pozwala ocenić jednoczesny wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy w postaci interpretacji graficznej przedstawiono za pomocą:

- wykresów rozrzutu wyników symulacji na płaszczyźnie kosztów-efektywności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w efektach;
- krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy gotowości do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi AOTMiT [6], zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości**

| Parametr                                                                        | Rozkład  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Waga                                                                            | Normalny |
| % pacjentów z danym świadczeniem<br>RDI<br>Wartość użyteczności<br>Częstość AEs | Beta     |
| Koszty<br>Czas trwania AEs                                                      | Gamma    |

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), RDI - względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)

## 9. Wyniki analizy ekonomicznej

### 9.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy podstawowej zaprezentowano oddzielnie dla drugiej i trzeciej linii leczenia, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W ramach analizy dodatkowej przedstawiono wyniki w postaci inkrementalnego współczynnika koszt-efektywność, wyrażonego jako koszt za dodatkowy rok oraz miesiąc życia.

#### 9.1.1. Druga linia leczenia

##### Zestawienie kosztów konsekwencji

Zestawienie kosztów konsekwencji (Tabela 31) dla analizy podstawowej **z uwzględnieniem RSS** wskazuje, że największą część kosztów stanowią koszty leków ██████████, odpowiednio w ramieniu interwencji oraz komparatora. Koszty monitorowania (w ramach programu lekowego B.58 oraz po zakończeniu leczenia aktywnego) stanowią █████ kosztów całkowitych zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora. Koszty podania leków w programie lekowym B.58 (w drugiej linii leczenia) stanowią ██████████ odpowiednio w ramieniu T-DXd oraz RAM+PAKL.

Spadek kosztów dla porównania interwencja vs komparator obserwuje się w następujących kategoriach kosztów: koszty podania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej oraz koszty kolejnej linii leczenia.

Niezdyskontowane lata życia (LY) dla uśrednionego pacjenta z ramienia T-DXd wynoszą 1,47 lat, czyli ponad 17 miesięcy, natomiast w grupie RAM+PAKL są mniejsze o 0,66 lat (niemal o 8 miesięcy mniej).

Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji – 2. linia leczenia

| Parametr                             |              | T-DXd    | RAM+PAKL | Różnica  | Zmiana % |
|--------------------------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|
| Koszty (zł)                          |              |          |          |          |          |
| Koszty leków                         | z RSS        | ████████ | ████████ | ████████ | ████     |
|                                      | bez RSS      | ████████ | ████████ | ████████ | ████     |
| Koszty monitorowania*                |              | ████████ | ████████ | ████████ | ████     |
| Koszty podania leków                 |              | ████████ | ████████ | ████████ | ████     |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych |              | ██████   | ████████ | ████████ | ████     |
| Kolejna linia leczenia               | Koszty leków | ████████ | ████████ | ██████   | ████     |

| Parametr                                  |                | T-DXd    | RAM+PAKL | Różnica | Zmiana % |
|-------------------------------------------|----------------|----------|----------|---------|----------|
|                                           | Koszty podania | ■        | ■        | ■       | ■        |
| Koszty leczenia wspomagającego            |                | ■        | ■        | ■       | ■        |
| Koszt opieki terminalnej                  |                | ■        | ■        | ■       | ■        |
| Konsekwencje zdrowotne (niezdyskontowane) |                |          |          |         |          |
| Lata życia - niezdyskontowane             |                | 1,47     | 0,82     | 0,66    | 80%      |
| Miesiące życia - niezdyskontowane         |                | 17,7     | 9,8      | 7,88    |          |
| Przed progresją choroby                   | lata           | 0,789    | 0,464    | 0,32    | 70%      |
|                                           | miesiące       | 9,5      | 5,6      | 3,89    |          |
| Po progresji                              | lata           | 0,685    | 0,353    | 0,33    | 94%      |
|                                           | miesiące       | 8,2      | 4,2      | 3,98    |          |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY)    |                | 0,994    | 0,553    | 0,44    | 80%      |
| Miesiące życia skorygowane o jakość       |                | 11,9     | 6,6      | 5,29    |          |
| Przed progresją choroby                   | lata           | 0,588    | 0,346    | 0,24    | 70%      |
|                                           | miesiące       | 7,1      | 4,2      | 2,90    |          |
| Po progresji                              | lata           | 0,407    | 0,211    | 0,20    | 94%      |
|                                           | miesiące       | 4,9      | 2,5      | 2,36    |          |
| Zdarzenia niepożądane                     |                | -0,00191 | -0,00447 | 0,003   | -57%     |

\*programu lekowego B.58 oraz koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego (w modelu kategoria nazwana: *Disease management*)

## Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest terapią droższą i jednocześnie bardziej skuteczną niż stosowanie leczenia skojarzeniem ramucyrumab+paklitaksel. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi ■

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia

| Parametr                    | T-DXd | RAM+PAKL |
|-----------------------------|-------|----------|
| Koszty (zł)                 | ■     | ■        |
| Efekty (QALY)               | ■     | ■        |
| Inkrementalne koszty (zł)   | ■     |          |
| Inkrementalne efekty (QALY) | ■     |          |
| ICUR (zł/QALY)              | ■     |          |

| Parametr          |                                 | T-DXd | RAM+PAKL |
|-------------------|---------------------------------|-------|----------|
| Cena progowa (zł) | ICUR = 190 380 zł/QALY          |       |          |
|                   | Inkrementalne koszty = 0,00 zł* |       |          |

\*cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wyniki analizy użyteczności kosztów **bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka** wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest terapią droższą, jednak bardziej skuteczną niż stosowanie skojarzenia ramucyrumab+paklitaksel.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS - 2. linia leczenia

| Parametr                    |                                 | T-DXd   | RAM+PAKL |
|-----------------------------|---------------------------------|---------|----------|
| Koszty (zł)                 |                                 |         |          |
| Efekty (QALY)               |                                 |         |          |
| Inkrementalne koszty (zł)   |                                 |         |          |
| Inkrementalne efekty (QALY) |                                 |         |          |
| ICUR (zł/QALY)              |                                 | 845 053 |          |
| Cena progowa (zł)           | ICUR = 190 380 zł/QALY          |         |          |
|                             | Inkrementalne koszty = 0,00 zł* |         |          |

\*cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

### Wyniki analizy dodatkowej

Wyniki analizy przy uwzględnieniu efektu w postaci zdyskontowanych lat oraz miesięcy życia wskazują, że leczenie z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu jest opcją droższą i jednocześnie bardziej skuteczną od komparatora. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, uzyskanie dodatkowego miesiąca życia kosztuje

Tabela 34. Wyniki analizy dodatkowej (z uwzględnieniem efektu w postaci LY) – 2. linia leczenia

| Parametr                              |  | T-DXd | RAM+PAKL |
|---------------------------------------|--|-------|----------|
| Z uwzględnieniem RSS                  |  |       |          |
| Koszty (zł)                           |  |       |          |
| Efekty (lata życia, LY)               |  |       |          |
| Efekt (miesiące życia)                |  |       |          |
| Inkrementalne koszty (zł)             |  |       |          |
| Inkrementalne efekty (lata życia, LY) |  |       |          |
| Inkrementalne efekty (miesiące życia) |  |       |          |

| Parametr                              | T-DXd   | RAM+PAKL |
|---------------------------------------|---------|----------|
| ICER (zł/zyskane lata życia, LYG)     |         |          |
| ICER (zł/ dodatkowy miesiąc życia)    |         |          |
| Bez uwzględnienia RSS                 |         |          |
| Koszty (zł)                           |         |          |
| Efekty (lata życia, LY)               |         |          |
| Efekt (miesiące życia)                |         |          |
| Inkrementalne koszty (zł)             |         |          |
| Inkrementalne efekty (lata życia, LY) |         |          |
| Inkrementalne efekty (miesiące życia) |         |          |
| ICER (zł/zyskane lata życia, LYG)     | 570 234 |          |
| ICER (zł/ dodatkowy miesiąc życia)    |         |          |

### 9.1.2. Trzecia linia leczenia

#### Zestawienie kosztów konsekwencji

Zestawienie kosztów konsekwencji (Tabela 35) dla analizy podstawowej **z uwzględnieniem RSS** wskazuje, że największą część kosztów stanowią koszty leków [REDACTED] odpowiednio w ramieniu interwencji oraz komparatora. Koszty monitorowania (w ramach programu lekowego B.58 oraz po zakończeniu leczenia aktywnego) stanowią [REDACTED] kosztów całkowitych, odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora. Koszty podania leków w programie lekowym B.58 (w trzeciej linii leczenia) stanowią [REDACTED] odpowiednio w ramieniu T-DXd oraz T/T.

Niezdyskontowane lata życia (LY) dla uśrednionego pacjenta z ramienia T-DXd wynoszą 1,45 lat, czyli ponad 17 miesięcy, natomiast w grupie T/T są mniejsze o 0,80 lat (o ponad 9 miesięcy mniej).

Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji – 3. linia leczenia

| Parametr                             | T-DXd      | T/T        | Różnica    | Zmiana %   |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Koszty (zł)                          |            |            |            |            |
| Koszty leków                         | z RSS      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|                                      | bez RSS    | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty monitorowania*                | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty podania leków                 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



| Parametr                                  |          | T-DXd    | T/T      | Różnica | Zmiana % |
|-------------------------------------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| Koszty leczenia wspomagającego            |          | ██████   | ██████   | ██████  | ██████   |
| Koszt opieki terminalnej                  |          | ██████   | ██████   | ██████  | ██████   |
| Konsekwencje zdrowotne (niezdyskontowane) |          |          |          |         |          |
| Lata życia - niezdyskontowane             |          | 1,449    | 0,651    | 0,798   | 122%     |
| Miesiące życia - niezdyskontowane         |          | 17,4     | 7,8      | 9,6     |          |
| Przed progresją choroby                   | lata     | 0,864    | 0,308    | 0,556   | 180%     |
|                                           | miesiące | 10,4     | 3,7      | 6,7     |          |
| Po progresji                              | lata     | 0,585    | 0,343    | 0,242   | 71%      |
|                                           | miesiące | 7,0      | 4,1      | 2,9     |          |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY)    |          | 0,986    | 0,431    | 0,555   | 129%     |
| Miesiące życia skorygowane o jakość       |          | 11,8     | 5,2      | 6,7     |          |
| Przed progresją choroby                   | lata     | 0,644    | 0,230    | 0,414   | 180%     |
|                                           | miesiące | 7,7      | 2,8      | 5,0     |          |
| Po progresji                              | lata     | 0,348    | 0,204    | 0,144   | 70%      |
|                                           | miesiące | 4,2      | 2,5      | 1,7     |          |
| Zdarzenia niepożądane                     |          | -0,00630 | -0,00321 | -0,003  | 96%      |

\*programu lekowego B.58 oraz koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego (w modelu kategoria nazwana: *Disease management*)

## Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest terapią droższą i jednocześnie bardziej skuteczną niż stosowanie trifluridyny/typiracilu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi ████████

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia

| Parametr                    |                        | T-DXd  | T/T    |
|-----------------------------|------------------------|--------|--------|
| Koszty (zł)                 |                        | ██████ | ██████ |
| Efekty (QALY)               |                        | ██████ | ██████ |
| Inkrementalne koszty (zł)   |                        | ██████ |        |
| Inkrementalne efekty (QALY) |                        | ██████ |        |
| ICUR (zł/QALY)              |                        | ██████ |        |
| Cena progowa (zł)           | ICUR = 190 380 zł/QALY | ██████ |        |

| Parametr                        | T-DXd | T/T |
|---------------------------------|-------|-----|
| Inkrementalne koszty = 0,00 zł* |       |     |

\*cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wyniki analizy użyteczności kosztów **bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka** wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest terapią droższą, jednak bardziej skuteczną niż stosowanie trifluridyny/typiracilu.

**Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS - 3. linia leczenia**

| Parametr                    | T-DXd                           | T/T |
|-----------------------------|---------------------------------|-----|
| Koszty (zł)                 |                                 |     |
| Efekty (QALY)               |                                 |     |
| Inkrementalne koszty (zł)   |                                 |     |
| Inkrementalne efekty (QALY) |                                 |     |
| ICUR (zł/QALY)              | 748 628                         |     |
| Cena progowa (zł)           | ICUR = 190 380 zł/QALY          |     |
|                             | Inkrementalne koszty = 0,00 zł* |     |

\*cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

## Wyniki analizy dodatkowej

Wyniki analizy przy uwzględnieniu efektu w postaci zdyskontowanych lat oraz miesięcy życia wskazują, że leczenie z zastosowaniem trastuzumabu derukstekanu pozostaje opcją droższą, jednak bardziej skuteczną od trifluridyny/typiracilu. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, uzyskanie dodatkowego miesiąca życia kosztuje .

**Tabela 38. Wyniki analizy dodatkowej (z uwzględnieniem efektu w postaci LY) – 3. linia leczenia**

| Parametr                              | T-DXd | T/T |
|---------------------------------------|-------|-----|
| <b>Z uwzględnieniem RSS</b>           |       |     |
| Koszty (zł)                           |       |     |
| Efekty (lata życia, LY)               |       |     |
| Efekt (miesiące życia)                |       |     |
| Inkrementalne koszty (zł)             |       |     |
| Inkrementalne efekty (lata życia, LY) |       |     |
| Inkrementalne efekty (miesiące życia) |       |     |
| ICER (zł/zyskane lata życia, LYG)     |       |     |

| Parametr                              | T-DXd   | T/T |
|---------------------------------------|---------|-----|
| ICER (zł/ dodatkowy miesiąc życia)    | ■       |     |
| Bez uwzględnienia RSS                 |         |     |
| Koszty (zł)                           | ■       | ■   |
| Efekty (lata życia, LY)               | ■       | ■   |
| Efekt (miesiące życia)                | ■       | ■   |
| Inkrementalne koszty (zł)             | ■       |     |
| Inkrementalne efekty (lata życia, LY) | ■       |     |
| Inkrementalne efekty (miesiące życia) | ■       |     |
| ICER (zł/zyskane lata życia, LYG)     | 522 203 |     |
| ICER (zł/ dodatkowy miesiąc życia)    | ■       |     |

## 9.2. Analiza wrażliwości

### 9.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

#### 9.2.1.1. Druga linia leczenia

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 39, Wykres 15) wykazały stabilność uzyskanych wyników. Przy wszystkich rozpatrywanych zmianach parametrów zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w 2. linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego pozostaje strategią droższą, a zarazem bardziej efektywną w porównaniu do leczenia ramucyrumab+paklitaksel.

Największe zmiany obserwuje się dla następujących parametrów:

- Przyjęcie dolnej i górnej granicy przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego powoduje największe wahania współczynnika ICUR – spadek o ■ dla dolnej granicy CI, wzrost o ■ dla górnej granicy;
- Założenie minimalnej i maksymalnej wartości RDI dla T-DXd – odpowiednio spadek ICUR o ■ i wzrost o ■;
- Przyjęcie dolnej i górnej granicy przedziału ufności HR dla PFS – wzrost o ■ (dolna granica) i spadek o ■ (górna granica).

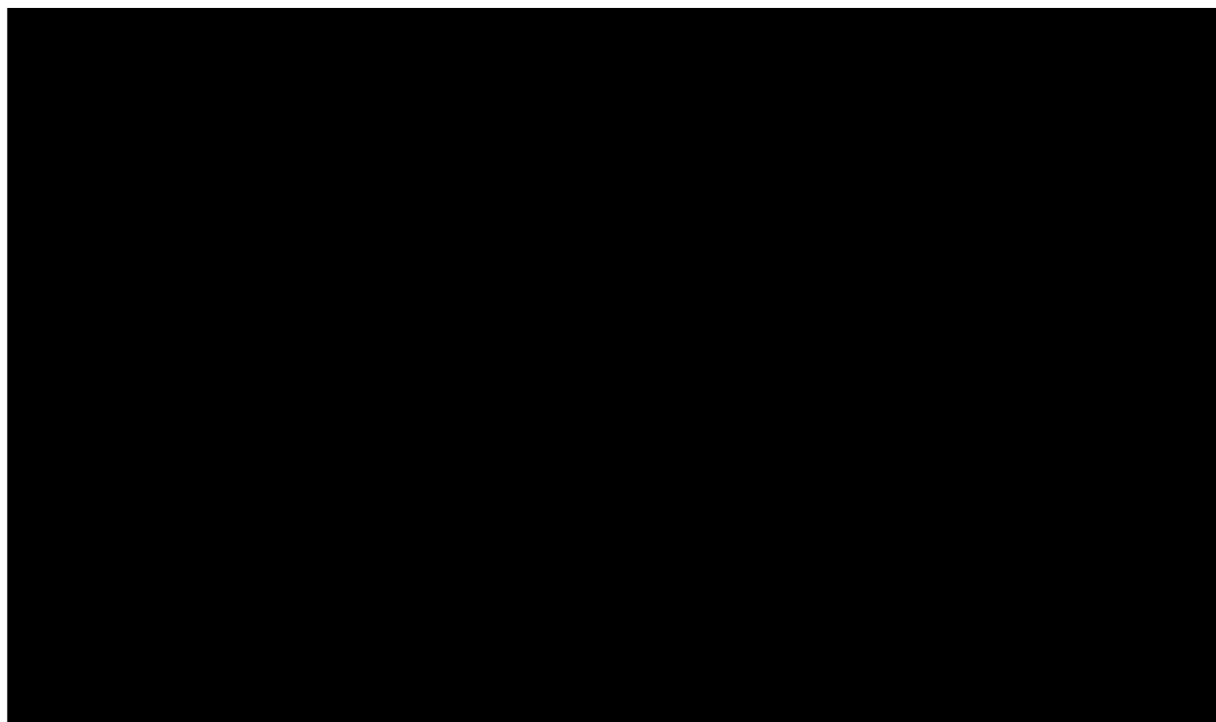
Zmiana pozostałych parametrów nieznacznie wpływa na inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (dla większości jest to zmiana do kilka punktów procentowych).

Tabela 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia

| Parametr                     | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |           |
|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------|
|                              |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty** |
| Analiza podstawowa           |                      |                        |                |                                        |           |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - min |                      |                        |                |                                        |           |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - max |                      |                        |                |                                        |           |
| Waga DESTINY-Gastric02 - min |                      |                        |                |                                        |           |
| Waga DESTINY-Gastric02 - max |                      |                        |                |                                        |           |
| HR OS: RAM+PAKL min          |                      |                        |                |                                        |           |
| HR OS: RAM+PAKL max          |                      |                        |                |                                        |           |
| HR PFS: RAM+PAKL min         |                      |                        |                |                                        |           |
| HR PFS: RAM+PAKL max         |                      |                        |                |                                        |           |
|                              |                      |                        |                |                                        |           |
|                              |                      |                        |                |                                        |           |
|                              |                      |                        |                |                                        |           |
|                              |                      |                        |                |                                        |           |
|                              |                      |                        |                |                                        |           |
|                              |                      |                        |                |                                        |           |
| Użyteczności – Zhang 2022    |                      |                        |                |                                        |           |
| Użyteczności – Martin 2018   |                      |                        |                |                                        |           |
| No disutility AE             |                      |                        |                |                                        |           |
| RDI T-DXd min                |                      |                        |                |                                        |           |
| RDI T-DXd max                |                      |                        |                |                                        |           |
| RDI RAM+PAKL min             |                      |                        |                |                                        |           |
| RDI RAM+PAKL max             |                      |                        |                |                                        |           |
| Koszt podania CHT – max      |                      |                        |                |                                        |           |
| Koszty AEs – min             |                      |                        |                |                                        |           |
| Koszty AEs – max             |                      |                        |                |                                        |           |
| Koszty op. terminalnej – min |                      |                        |                |                                        |           |
| Koszty op. terminalnej – max |                      |                        |                |                                        |           |
| Brak dyskontowania           |                      |                        |                |                                        |           |

\*ICUR = 190 380 zł/QALY; \*\*Inkrementalne koszty = 0,00 zł, cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wykres 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia



Podobnie dla wariantu bez uwzględnienia RSS (Tabela 40, Wykres 16) interwencja pozostaje strategią droższą i jednocześnie skuteczniejszą od komparatora.

Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia

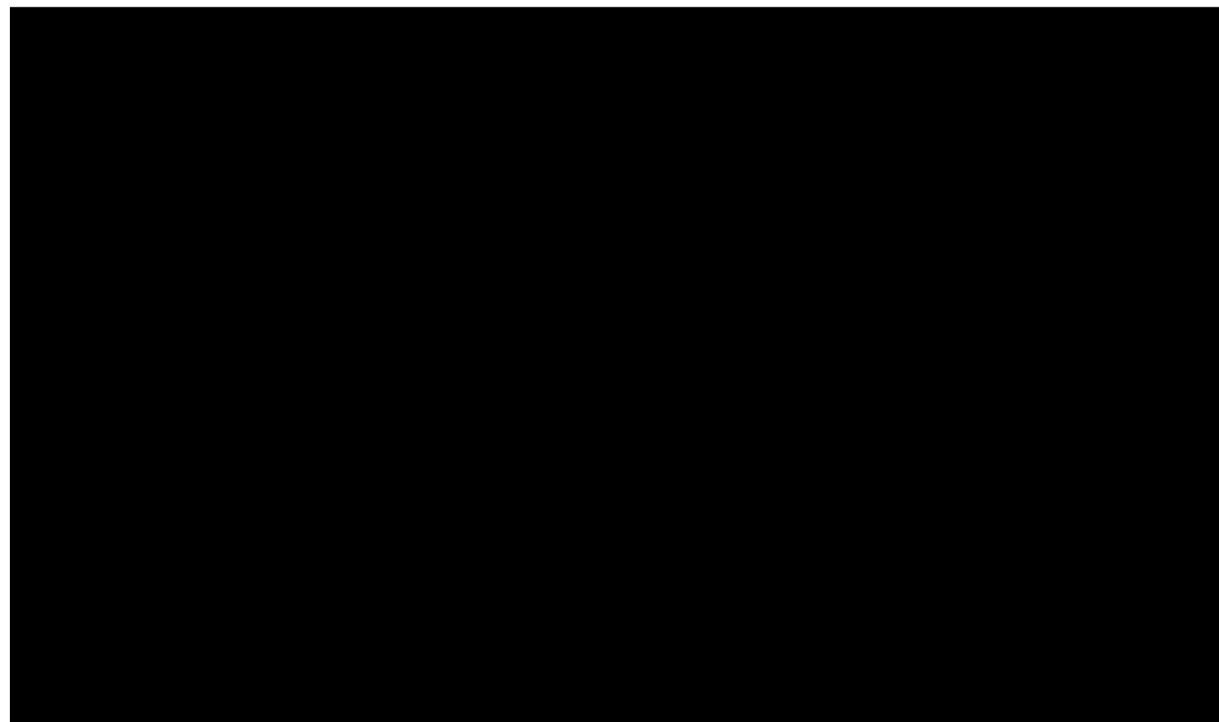
| Parametr                     | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |          |
|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|----------|
|                              |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty* |
| Analiza podstawowa           | ██████               | ██████                 | 845 053        | ██████                                 | ██████   |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - min | ██████               | ██████                 | 845 604        | ██████                                 | ██████   |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - max | ██████               | ██████                 | 844 563        | ██████                                 | ██████   |
| Waga DESTINY-Gastric02 - min | ██████               | ██████                 | 835 525        | ██████                                 | ██████   |
| Waga DESTINY-Gastric02 - max | ██████               | ██████                 | 854 551        | ██████                                 | ██████   |
| HR OS: RAM+PAKL min          | ██████               | ██████                 | 627 450        | ██████                                 | ██████   |
| HR OS: RAM+PAKL max          | ██████               | ██████                 | 2 016 993      | ██████                                 | ██████   |
| HR PFS: RAM+PAKL min         | ██████               | ██████                 | 874 641        | ██████                                 | ██████   |
| HR PFS: RAM+PAKL max         | ██████               | ██████                 | 778 708        | ██████                                 | ██████   |
| ████████████████████         | ██████               | ██████                 | 829 976        | ██████                                 | ██████   |
| ████████████████████         | ██████               | ██████                 | 846 682        | ██████                                 | ██████   |
| ████████████████████         | ██████               | ██████                 | 830 800        | ██████                                 | ██████   |
| ████████████████████         | ██████               | ██████                 | 876 518        | ██████                                 | ██████   |
| ████████████████████         | ██████               | ██████                 | 736 785        | ██████                                 | ██████   |
| ████████████████████         | ██████               | ██████                 | 883 009        | ██████                                 | ██████   |



| Parametr                     | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |          |
|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|----------|
|                              |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty* |
| Użyteczności – Zhang 2022    | ██████               | ██████                 | 844 840        | ██████                                 | ██████   |
| Użyteczności – Martin 2018   | ██████               | ██████                 | 816 895        | ██████                                 | ██████   |
| No disutility AE             | ██████               | ██████                 | 850 316        | ██████                                 | ██████   |
| RDI T-DXd min                | ██████               | ██████                 | 538 928        | ██████                                 | ██████   |
| RDI T-DXd max                | ██████               | ██████                 | 917 646        | ██████                                 | ██████   |
| RDI RAM+PAKL min             | ██████               | ██████                 | 859 913        | ██████                                 | ██████   |
| RDI RAM+PAKL max             | ██████               | ██████                 | 841 900        | ██████                                 | ██████   |
| Koszt podania CHT – max      | ██████               | ██████                 | 843 302        | ██████                                 | ██████   |
| Koszty AEs – min             | ██████               | ██████                 | 845 997        | ██████                                 | ██████   |
| Koszty AEs – max             | ██████               | ██████                 | 843 531        | ██████                                 | ██████   |
| Koszty op. terminalnej – min | ██████               | ██████                 | 845 138        | ██████                                 | ██████   |
| Koszty op. terminalnej – max | ██████               | ██████                 | 844 959        | ██████                                 | ██████   |
| Brak dyskontowania           | ██████               | ██████                 | 814 531        | ██████                                 | ██████   |

\*ICUR = 190 380 zł/QALY; \*\*Inkrementalne koszty = 0,00 zł, cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

**Wykres 16. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia**



### 9.2.1.2. Trzecia linia leczenia

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 41, Wykres 23) wykazały stabilność uzyskanych wyników. Przy wszystkich rozpatrywanych zmianach parametrów zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w 3. linii leczenia dorosłych

pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego pozostaje strategią droższą, a zarazem bardziej efektywną w porównaniu do zastosowania triflurydyny/typiracylu.

Największe zmiany obserwuje się dla następujących parametrów:

- Założenie minimalnej i maksymalnej wartości RDI dla T-DXd powoduje największe wahania współczynnika ICUR – spadek ICUR o [ ] i wzrost o [ ]
- Przyjęcie dolnej i górnej granicy przedziału ufności HR dla OS – spadek o [ ] dla dolnej granicy CI oraz [ ] wzrost dla górnej granicy;
- Założenie alternatywnego rozkładu dla OS: rozkład wykładniczy – spadek ICUR o [ ], rozkład uogólniony gamma – wzrost o [ ].

Zmiana pozostałych parametrów nieznacznie wpływa na inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność.

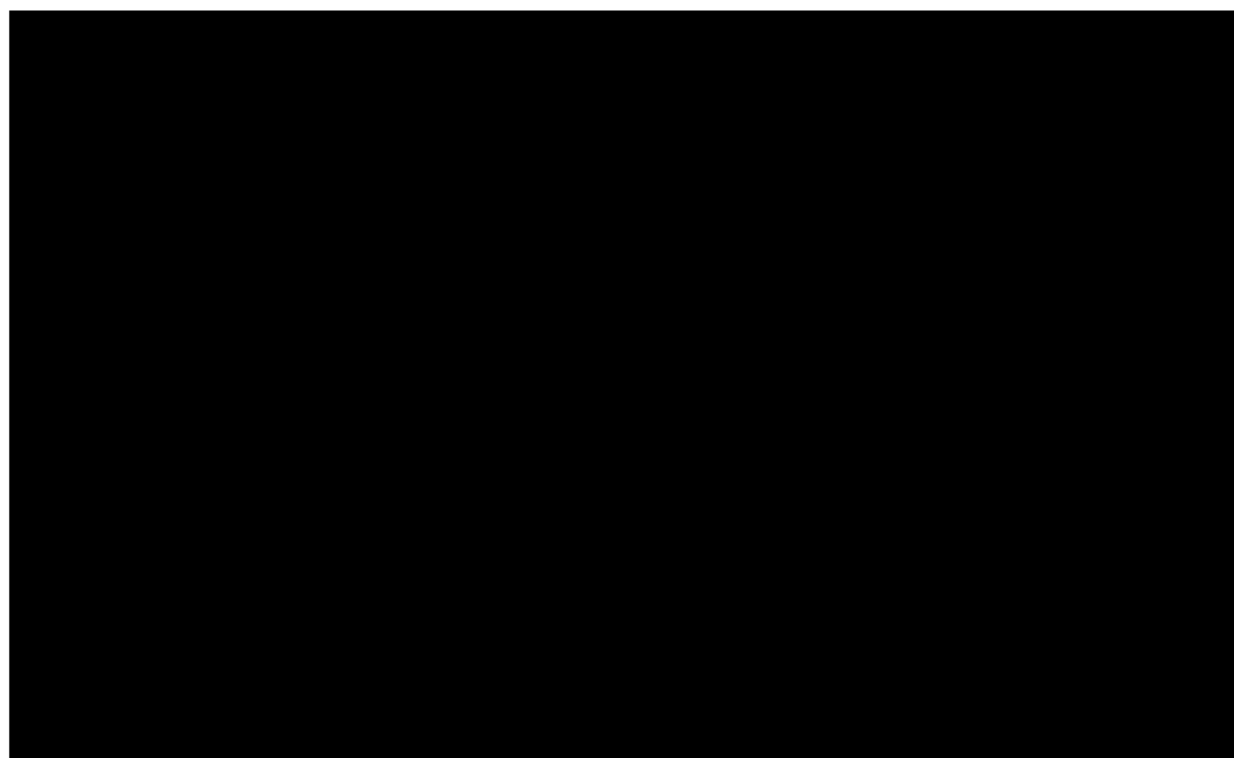
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia

| Parametr                     | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |           |
|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------|
|                              |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty** |
| <b>Analiza podstawowa</b>    | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - min | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - max | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| Waga DESTINY-Gastric02 - min | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| Waga DESTINY-Gastric02 - max | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| HR OS: T/T min               | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| HR OS: T/T max               | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| HR PFS: T/T min              | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| HR PFS: T/T max              | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| [ ]                          | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| [ ]                          | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| [ ]                          | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| [ ]                          | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| [ ]                          | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| [ ]                          | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| Użyteczności – Zhang 2022    | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| Użyteczności – Martin 2018   | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| No disutility AE             | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| RDI T-DXd min                | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| RDI T-DXd max                | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |
| RDI T/T min                  | [ ]                  | [ ]                    | [ ]            | [ ]                                    | [ ]       |

| Parametr                     | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |           |
|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------|
|                              |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty** |
| RDI T/T max                  | ██████               | ██████                 | ██████         | ██████                                 | ██████    |
| Koszty AEs – min             | ██████               | ██████                 | ██████         | ██████                                 | ██████    |
| Koszty AEs – max             | ██████               | ██████                 | ██████         | ██████                                 | ██████    |
| Koszty op. terminalnej – min | ██████               | ██████                 | ██████         | ██████                                 | ██████    |
| Koszty op. terminalnej – max | ██████               | ██████                 | ██████         | ██████                                 | ██████    |
| Brak dyskontowania           | ██████               | ██████                 | ██████         | ██████                                 | ██████    |

\*ICUR = 190 380 zł/QALY; \*\*Inkrementalne koszty = 0,00 zł, cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wykres 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia



Podobnie dla wariantu bez uwzględnienia RSS (Tabela 42, Wykres 18) interwencja pozostaje strategią droższą i jednocześnie skuteczniejszą od komparatora.

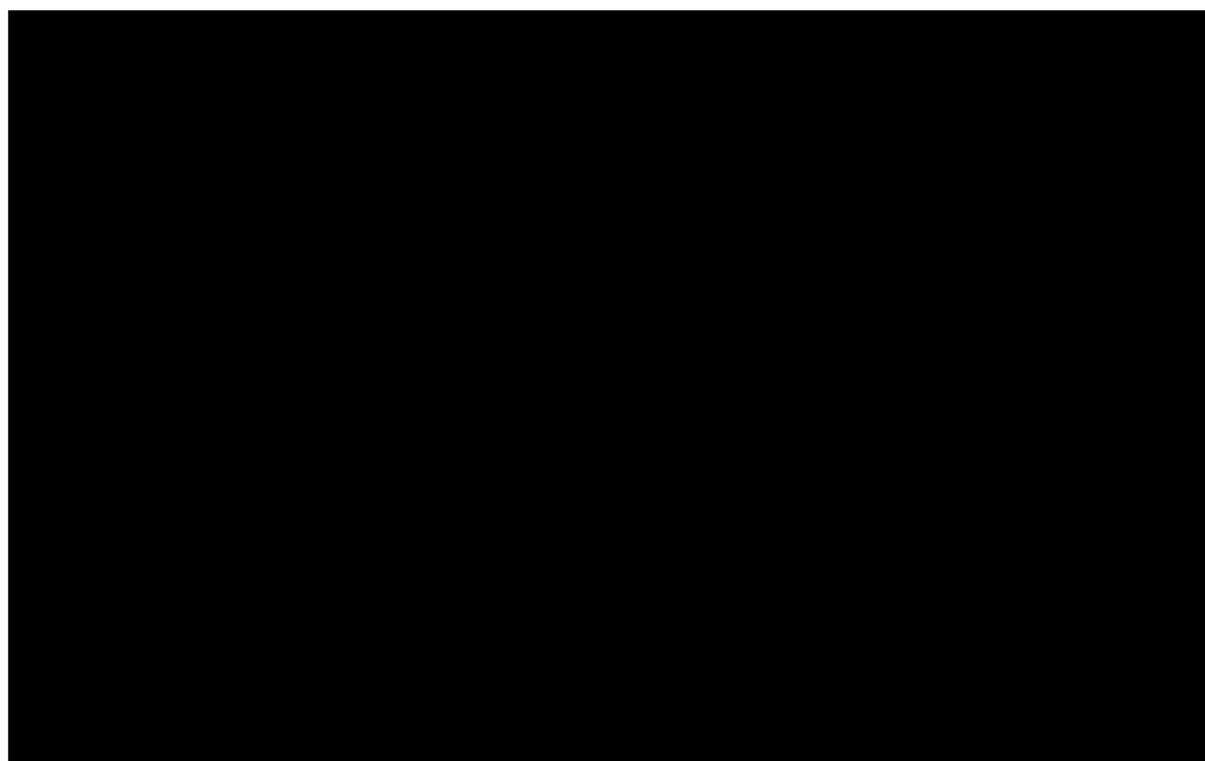
Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia

| Parametr                     | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |           |
|------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------|
|                              |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty** |
| Analiza podstawowa           | ██████               | ██████                 | 748 628        | ██████                                 | ██████    |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - min | ██████               | ██████                 | 748 946        | ██████                                 | ██████    |
| Płeć DESTINY-Gastric02 - max | ██████               | ██████                 | 748 345        | ██████                                 | ██████    |
| Waga DESTINY-Gastric02 - min | ██████               | ██████                 | 740 306        | ██████                                 | ██████    |

| Parametr                       | Różnica kosztów (zł) | Różnica efektów (QALY) | ICUR (zł/QALY) | Cena zbytu netto produktu Enhertu (zł) |           |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|----------------|----------------------------------------|-----------|
|                                |                      |                        |                | ICUR*                                  | Δkoszty** |
| Waga DESTINY-Gastric02 - max   | ██████               | ██████                 | 756 926        | ██████                                 | ██████    |
| HR OS: T/T min                 | ██████               | ██████                 | 647 679        | ██████                                 | ██████    |
| HR OS: T/T max                 | ██████               | ██████                 | 836 079        | ██████                                 | ██████    |
| HR PFS: T/T min                | ██████               | ██████                 | 745 688        | ██████                                 | ██████    |
| HR PFS: T/T max                | ██████               | ██████                 | 757 235        | ██████                                 | ██████    |
| ██████████████████             | ██████               | ██████                 | 683 321        | ██████                                 | ██████    |
| ██████████████████████████████ | ██████               | ██████                 | 817 283        | ██████                                 | ██████    |
| ██████████████████             | ██████               | ██████                 | 711 757        | ██████                                 | ██████    |
| ██████████████████             | ██████               | ██████                 | 770 295        | ██████                                 | ██████    |
| ██████████████████             | ██████               | ██████                 | 727 239        | ██████                                 | ██████    |
| ██████████████████████████████ | ██████               | ██████                 | 777 321        | ██████                                 | ██████    |
| Użyteczności – Zhang 2022      | ██████               | ██████                 | 744 116        | ██████                                 | ██████    |
| Użyteczności – Martin 2018     | ██████               | ██████                 | 741 147        | ██████                                 | ██████    |
| No disutility AE               | ██████               | ██████                 | 744 251        | ██████                                 | ██████    |
| RDI T-DXd min                  | ██████               | ██████                 | 525 795        | ██████                                 | ██████    |
| RDI T-DXd max                  | ██████               | ██████                 | 801 470        | ██████                                 | ██████    |
| RDI T/T min                    | ██████               | ██████                 | 759 645        | ██████                                 | ██████    |
| RDI T/T max                    | ██████               | ██████                 | 741 794        | ██████                                 | ██████    |
| Koszty AEs – min               | ██████               | ██████                 | 747 008        | ██████                                 | ██████    |
| Koszty AEs – max               | ██████               | ██████                 | 750 746        | ██████                                 | ██████    |
| Koszty op. terminalnej – min   | ██████               | ██████                 | 748 712        | ██████                                 | ██████    |
| Koszty op. terminalnej – max   | ██████               | ██████                 | 748 645        | ██████                                 | ██████    |
| Brak dyskontowania             | ██████               | ██████                 | 721 953        | ██████                                 | ██████    |

\*ICUR = 190 380 zł/QALY; \*\*Inkrementalne koszty = 0,00 zł, cena wyznaczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

#### Wykres 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia



### 9.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 9.2.2.1. Druga linia leczenia

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), oszacowanej w oparciu o wartości średnie kosztów i efektów zdrowotnych dla 1 000 iteracji, są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Współczynniki ICUR przy uwzględnieniu RSS wynoszą [czarna klatka] (analiza podstawowa) vs [czarna klatka] (analiza probabilistyczna). Przy braku uwzględnienia RSS, współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio 845 053 vs 876 422 zł/QALY dla wyników analizy podstawowej (Tabela 32, Tabela 33) vs PSA. (Tabela 43)

Tabela 43. Wyniki analizy probabilistycznej – 2. linia leczenia

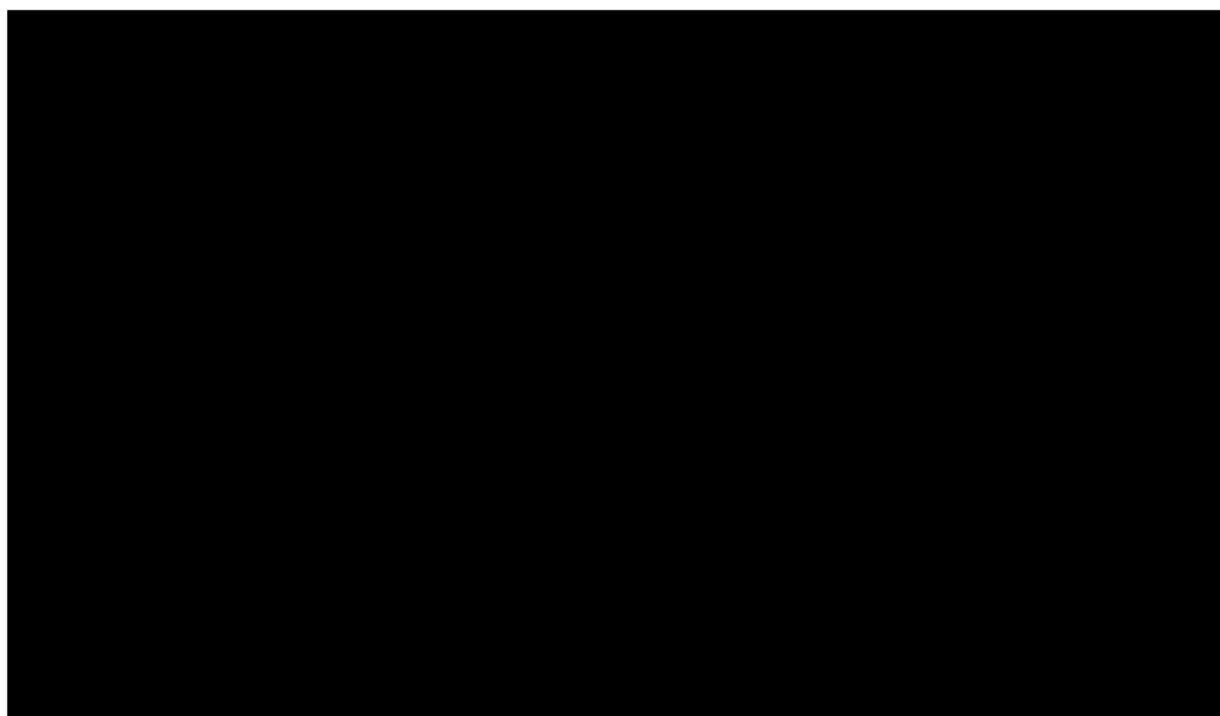
| Parametr                    | T-DXd      | RAM+PAKL   |
|-----------------------------|------------|------------|
| Z uwzględnieniem RSS        |            |            |
| Koszty (zł)                 | ██████████ | ██████████ |
| Efekty (QALY)               | ██████     | ██████     |
| Inkrementalne koszty (zł)   | ██████████ |            |
| Inkrementalne efekty (QALY) | ██████     |            |
| ICUR (zł/QALY)              | ██████████ |            |
| Bez uwzględnia RSS          |            |            |
| Koszty (zł)                 | ██████████ | ██████████ |



| Parametr                    | T-DXd   | RAM+PAKL |
|-----------------------------|---------|----------|
| Efekty (QALY)               | ■       | ■        |
| Inkrementalne koszty (zł)   | ■       |          |
| Inkrementalne efekty (QALY) | ■       |          |
| ICUR (zł/QALY)              | 876 422 |          |

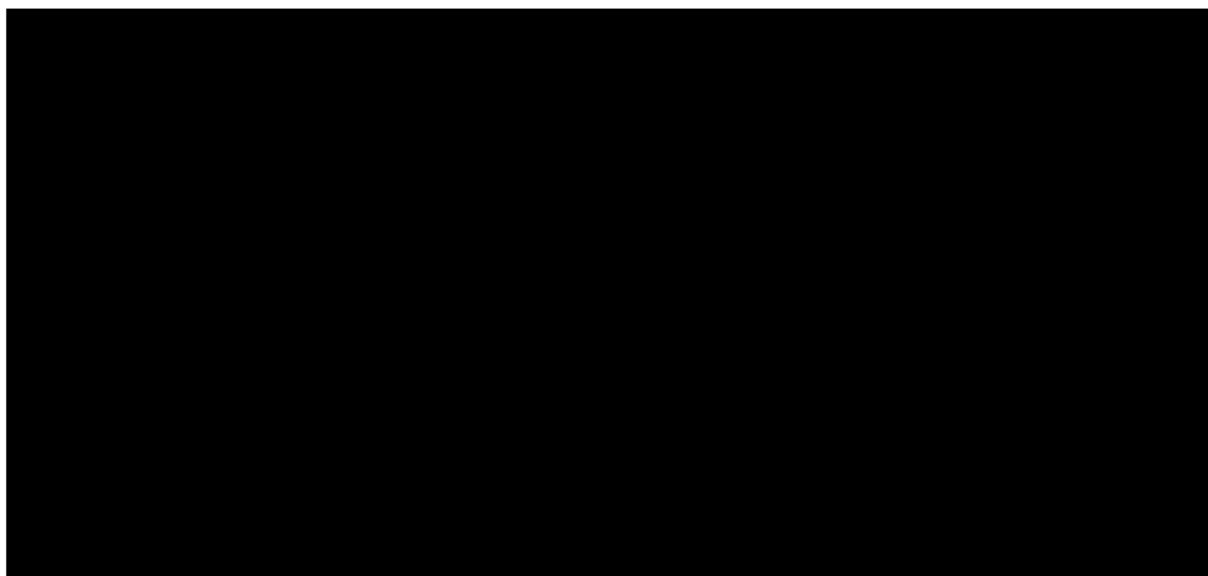
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) w postaci wykresu rozrzutu pokazują, że niemal wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, czyli T-DXd jest droższe i lepsze od komparatora.

Wykres 19. Wykres rozrzutu, z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia



$\Delta$ koszty – koszty inkrementalne,  $\Delta$ QALYs – efekty (QALY) inkrementalne

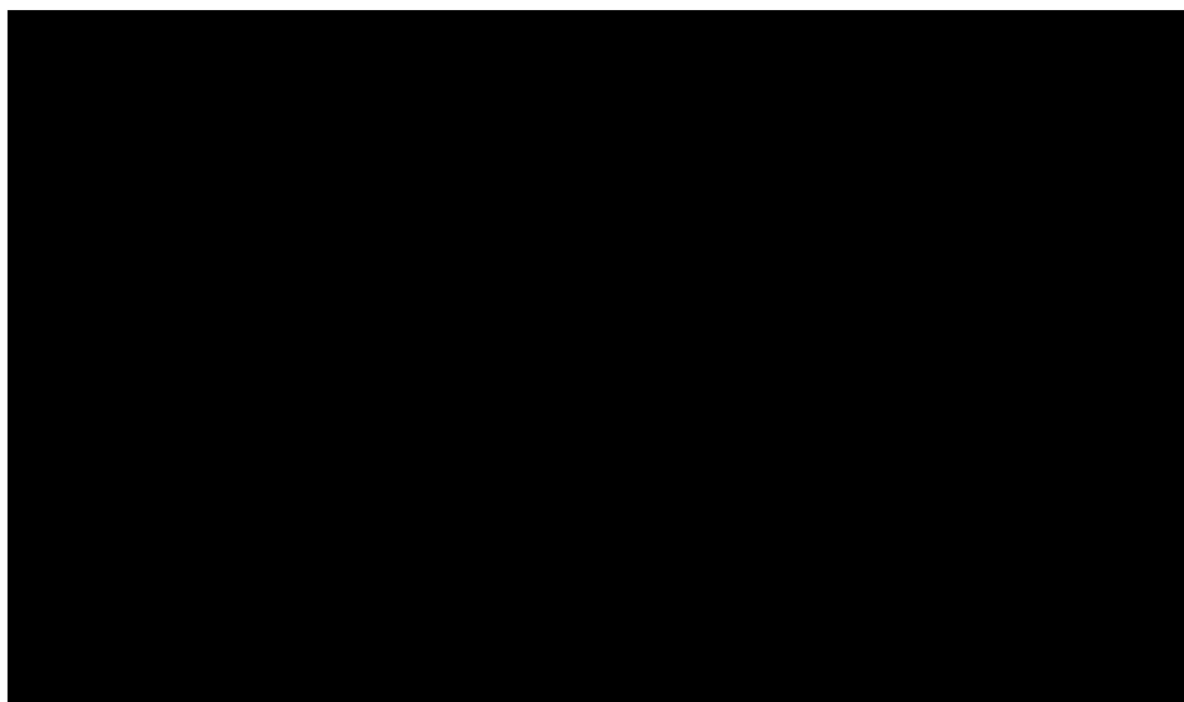
**Wykres 20. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia**



Willingness to pay – próg opłacalności

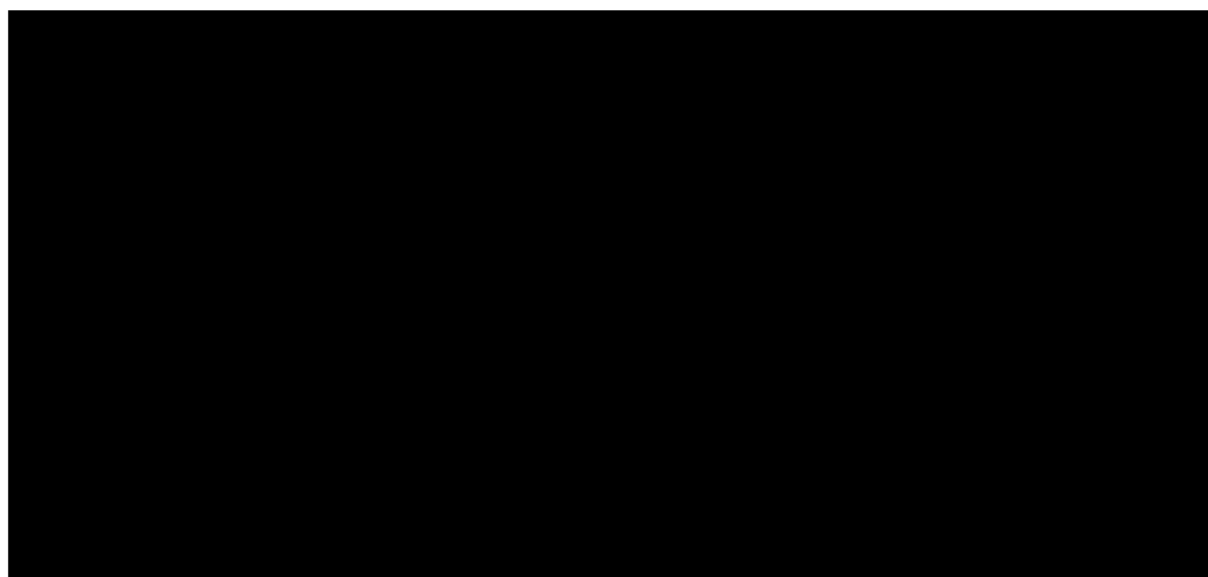
Podobnie jak dla wariantu z RSS, wyniki bez uwzględnienia RSS wskazują, że niemal wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności – T-DXd pozostaje strategią droższą, jednak bardziej skuteczną (Wykres 21).

**Wykres 21. Wykres rozrzutu, bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia**



$\Delta$ koszty – koszty inkrementalne,  $\Delta$ QALYs – efekty (QALY) inkrementalne

## Wykres 22. Krzywa akceptowalności, bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia



Willingness to pay – próg opłacalności

### 9.2.2.2. Trzecia linia leczenia

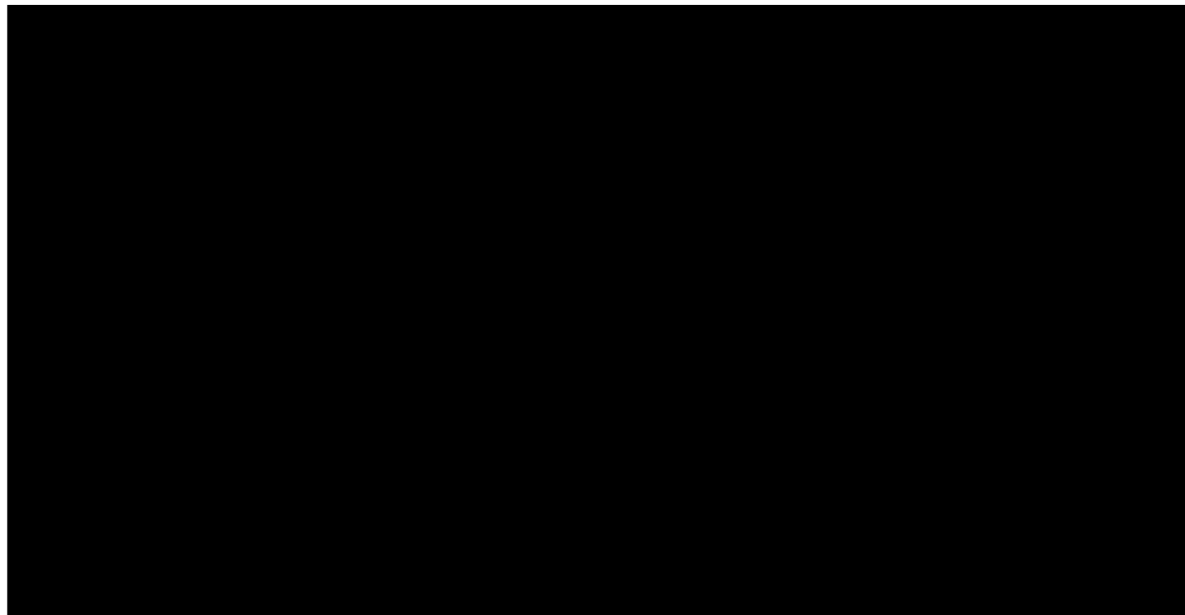
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), oszacowanej w oparciu o wartości średnie kosztów i efektów zdrowotnych dla 1 000 iteracji, są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Współczynniki ICUR przy uwzględnieniu RSS wynoszą [ ] (analiza podstawowa) vs [ ] (analiza probabilistyczna). Przy braku uwzględnienia RSS, współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio 748 946 vs 733 020 zł/QALY dla wyników analizy podstawowej (Tabela 36, Tabela 37) vs PSA. (Tabela 44)

Tabela 44. Wyniki analizy probabilistycznej – 3. linia leczenia

| Parametr                    | T-DXd      | T/T        |
|-----------------------------|------------|------------|
| Z uwzględnieniem RSS        |            |            |
| Koszty (zł)                 | ██████████ | ██████████ |
| Efekty (QALY)               | ██████     | ██████     |
| Inkrementalne koszty (zł)   | ██████████ |            |
| Inkrementalne efekty (QALY) | ██████     |            |
| ICUR (zł/QALY)              | ██████████ |            |
| Bez uwzględnienia RSS       |            |            |
| Koszty (zł)                 | ██████████ | ██████████ |
| Efekty (QALY)               | ██████     | ██████     |
| Inkrementalne koszty (zł)   | ██████████ |            |
| Inkrementalne efekty (QALY) | ██████     |            |
| ICUR (zł/QALY)              | 733 020    |            |

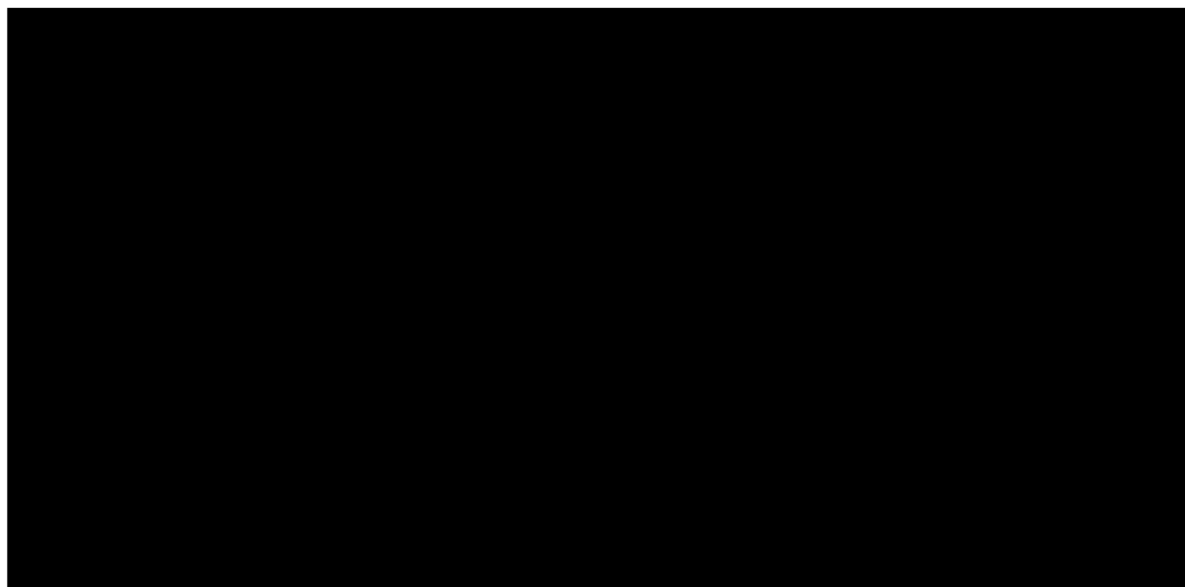
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) w postaci wykresu rozrzutu pokazują, że wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, czyli T-DXd jest droższe i lepsze od komparatora.

**Wykres 23. Wykres rozrzutu, z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia**



$\Delta$ koszty – koszty inkrementalne,  $\Delta$ QALYs – efekty (QALY) inkrementalne

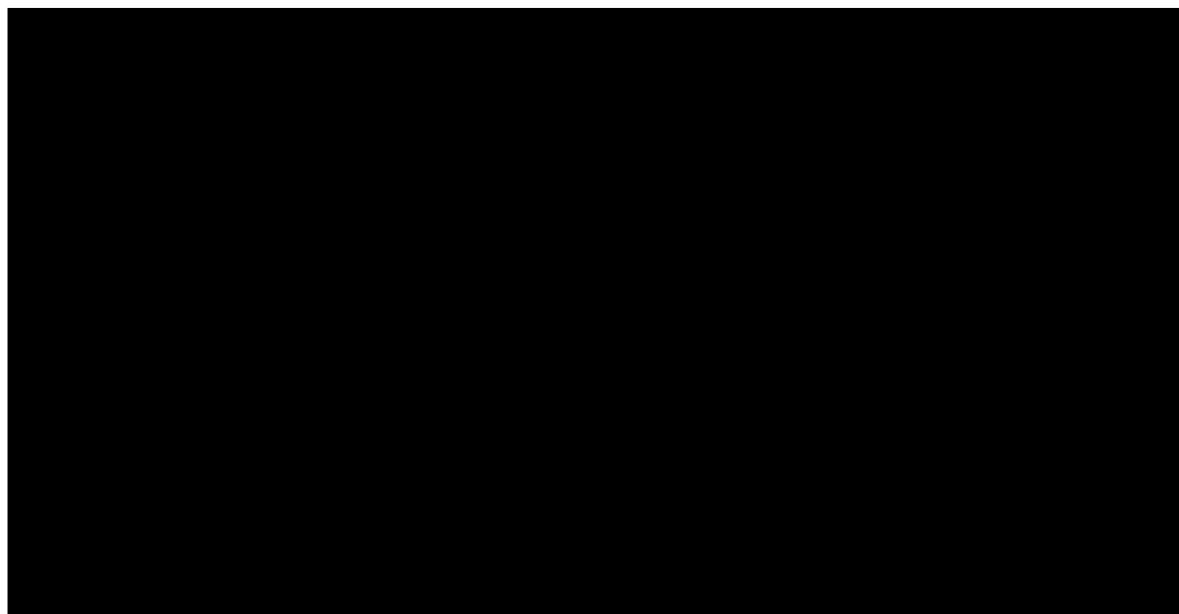
**Wykres 24. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia**



Willingness to pay – próg opłacalności

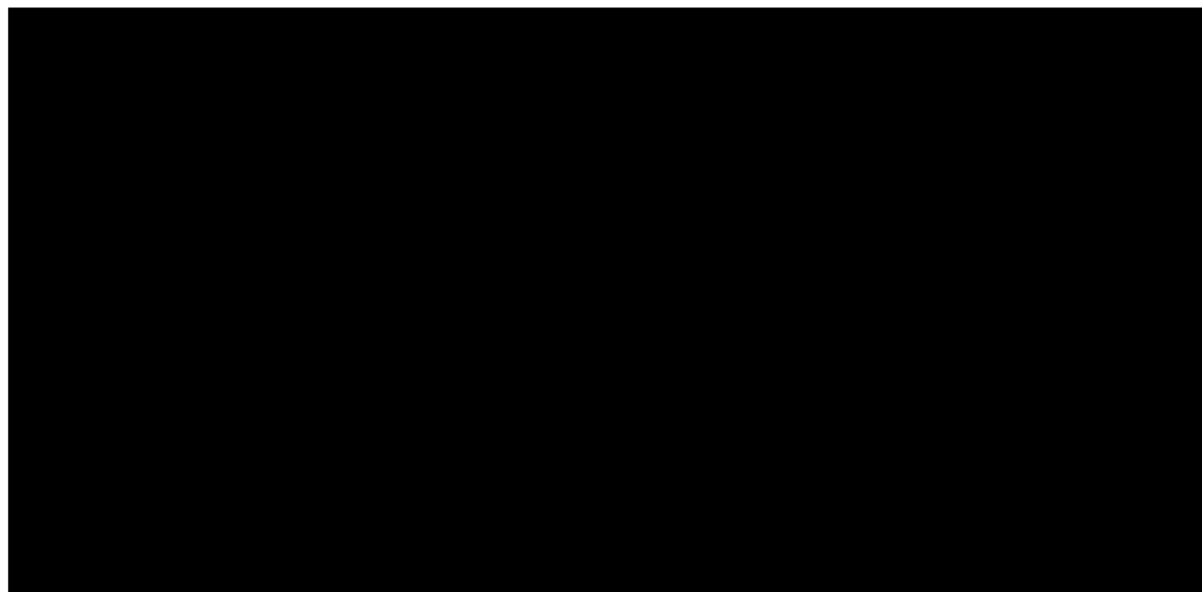
Podobnie jak dla wariantu z RSS, wyniki bez uwzględnienia RSS wskazują, że wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności – T-DXd pozostaje strategią droższą, jednak bardziej skuteczną (Wykres 25).

**Wykres 25. Wykres rozrzutu, bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia**



$\Delta$ koszty – koszty inkrementalne,  $\Delta$ QALYs – efekty (QALY) inkrementalne

**Wykres 26. Krzywa akceptowalności, bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia**



Willingness to pay – próg opłacalności



## **10. Ograniczenia modelu ekonomicznego**

Ograniczeniem modelu ekonomicznego jest brak bezpośrednich badań porównawczych pomiędzy ocenianym lekiem a komparatorami, co może wpływać na wiarygodność oszacowań efektywności względnej. Dodatkowo, w przypadku 2. linii leczenia, dane kliniczne pochodzą wyłącznie z badania jednoramiennego, które nie obejmuje grupy kontrolnej, co ogranicza możliwość oceny różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Należy jednak podkreślić, że model został opracowany w oparciu o najlepsze dostępne dane na tym etapie analizy, co pozwala na uzyskanie możliwie najbardziej wiarygodnych wyników w kontekście dostępnych informacji. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne [48], które bezpośrednio porównuje T-DXd z RAM+PAKL w 2. linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego. Badanie znajduje się na etapie rekrutacji pacjentów. Jego wyniki będą kluczowe dla weryfikacji założeń przyjętych w niniejszej analizie, ponieważ dostarczą bezpośrednich dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii w porównaniu do standardowej opcji leczenia. Pozyskane dane pozwolą na precyzyjniejsze oszacowanie inkrementalnego współczynnika koszt-użyteczność oraz pozwolą na weryfikację obecnego modelu ekonomicznego.

## 11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena wprowadzenia finansowania ze środków publicznych trastuzumabu derukstekanu w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym. Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz praktykę, gdzie trastuzumab stanowi złoty standard leczenia pierwszej linii pacjentów HER2-dodatnich, leczenie systemowe jest tożsame z terapią z udziałem trastuzumabu. Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji dla produktu Enhertu® w ramach istniejącego programu lekowego B.58.

Analiza opłacalności ekonomicznej opiera się na modelach przygotowanych przez wnioskodawcę (osobnych dla 2. i 3. linii leczenia), zbudowanych w programie *Microsoft Excel*® i dostosowanych do warunków lokalnych. Dostosowanie obejmowało oszacowanie i wprowadzenie polskich danych, weryfikację założeń oraz struktury modelu w kontekście polskich warunków klinicznych. Ponadto, modele zostały zaadaptowane do polskich warunków w zakresie danych kosztowych, obejmujących koszty terapii, koszty związane ze stanami zdrowotnymi oraz koszty działań niepożądanych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (trastuzumab derukstekan) oraz aktualnej praktyki klinicznej, obejmującej zastosowanie w 2. linii leczenia ramucytumabu+paklitakselu (RAM+PAKL), natomiast w 3. linii trifluridyny/typiracilu (T/T), z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Przyjęto, że z uwagi na pełne finansowanie leków stosowanych w ramach programów lekowych, jak i chemioterapii, perspektywa płatnika publicznego będzie tożsama z perspektywą wspólną płatników.

Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 5-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Natomiast dyskontowanie przyjęto zgodnie z polskimi wytycznymi HTA – 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Modelowanie wykazało, że dla przeciętnego pacjenta w grupie T-DXd przewidywany czas przeżycia jest dłuższy o 7 miesięcy w porównaniu do pacjenta otrzymującego RAM-PAKL (2. linia) oraz o 6 miesięcy w porównaniu do pacjenta leczonego T/T (3. linia). Odnotowane lata życia przed progresją choroby w ramieniu interwencji są niemal dwukrotnie większe niż w ramieniu komparatora (2. linia: 9,5 vs 5,6 miesięcy, 3 linia: 10,4 vs 3,7 miesięcy).

Wyniki analizy użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazały, że T-DXd jest strategią droższą, a zarazem skuteczniejszą od porównywanych opcji terapeutycznych (RAM+PAKL, T/T).

Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla interwencji T-DXd w porównaniu do RAM+PAKL w 2. linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego wynosi [REDACTED]. Uzyskany ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY). Wskazuje to na [REDACTED]. Dodatkowa analiza wykazała, że przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) kosztuje [REDACTED] (koszt za każdy dodatkowy miesiąc życia = [REDACTED]).

Natomiast dla 3. linii leczenia wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, dla T-DXd w porównaniu do T/T u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego wynosi [REDACTED]. Ponieważ uzyskany ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY), oceniana interwencja [REDACTED]. Dodatkowa analiza wykazała, że przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) wynosi [REDACTED] co odpowiada [REDACTED] za każdy dodatkowy miesiąc życia.

Przeprowadzona analiza wrażliwości (zarówno deterministyczna, jak i probabilistyczna) w odniesieniu do niepewnych parametrów wykazała stabilność uzyskanych w analizie podstawowej wyników. Przy wszystkich rozpatrywanych zmianach parametrów zastosowanie T-DXd pozostaje strategią droższą, a zarazem bardziej efektywną w porównaniu do leczenia komparatorami. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na uzyskany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczność mają skrajne wartości HR dla przeżycia czy PFS (analiza pośrednia) oraz alternatywne założenia dotyczące względnej intensywności dawki interwencji.

Wyniki PSA (2. i 3. linia) w postaci wykresu rozrzutu pokazują, że niemal wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, czyli T-DXd jest droższe i jednocześnie lepsze od komparatorów.

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono jedną publikację oceniającą zastosowanie T-DXd w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Publikacja Mudumba 2024 [47] wykazała, że T-DXd jest strategią droższą, jednak skuteczniejszą od chemioterapii w 3. linii leczenia. Uzyskany współczynnik ICUR nie osiągnął progu kosztowej efektywności w USA.

## **12. Wnioski końcowe**

Zastosowanie terapii trastuzumabem derukstekanem u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, w ramach istniejącego programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) jest strategią droższą i jednocześnie bardziej skuteczną niż komparatory.

Wyniki analizy wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekanem zapewnia znaczące wydłużenie przeżycia pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (zwiększenie o 80% w 2. linii leczenia oraz ponad dwukrotnie w 3. linii leczenia). Stosowanie trastuzumabu derukstekanu może przynieść istotne korzyści kliniczne, wpływając pozytywnie zarówno na jakość, jak i długość życia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.



## 13. Załączniki

### 13.1. Załącznik 1 – Przegląd systematyczny dla analiz ekonomicznych

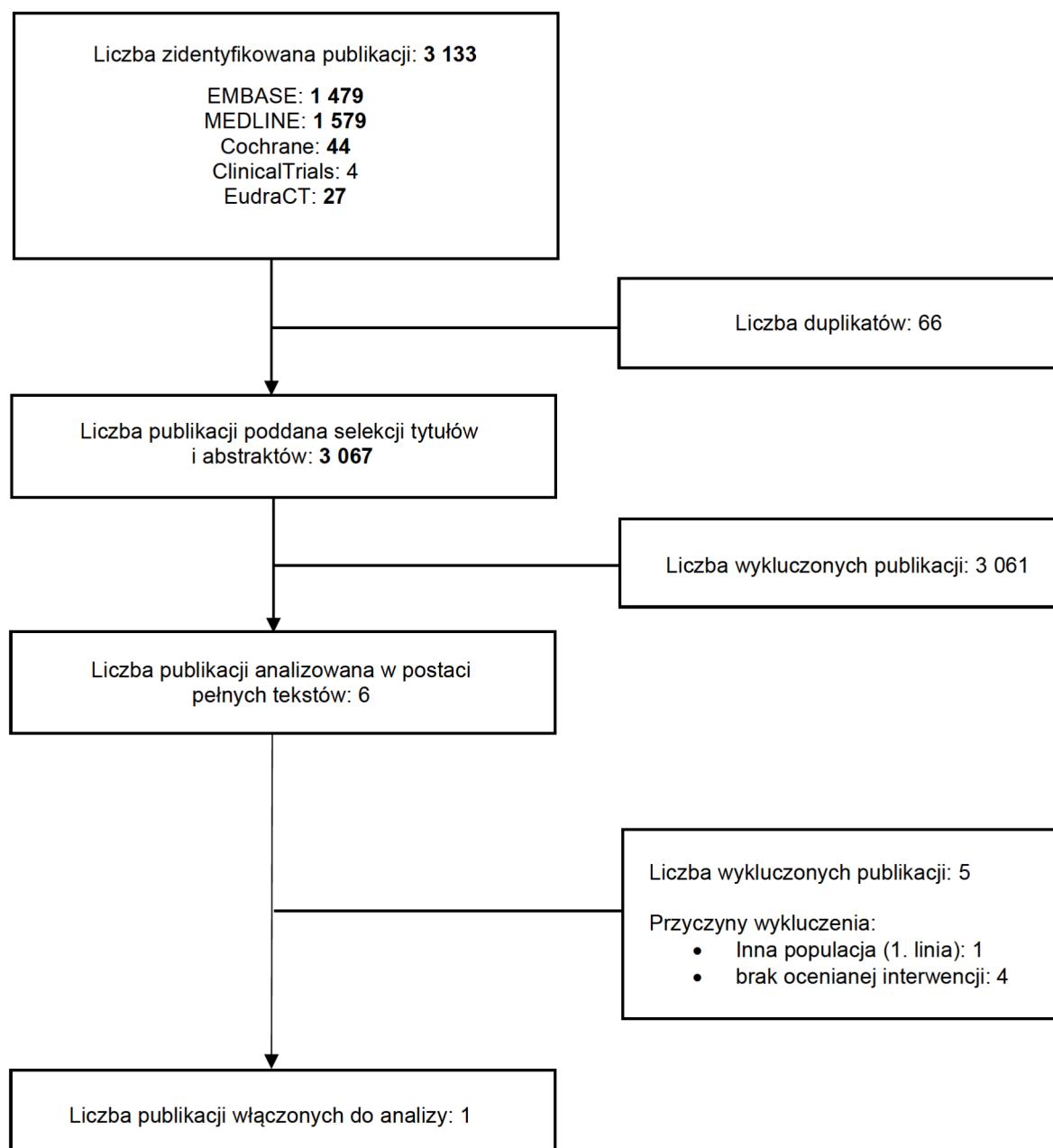
Wyszukiwanie analiz ekonomicznych wykonano w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych. Szczegóły wyszukiwania oraz kwerendy zastosowane w poszczególnych bazach znajdują się w analizie klinicznej [16]. W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia, jakie przyjęto podczas selekcji odnalezionych badań.

Tabela 45. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

| Kryteria włączenia  |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy z HER-2 dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których zastosowano wcześniej leczenie systemowe</li> </ul> |
| Interwencje         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab derukstekan</li> </ul>                                                                                                                        |
| Komparator          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramucyrumab</li> <li>Triflurydyna/typiracyl</li> </ul>                                                                                                    |
| Typ badań           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Raporty HTA</li> <li>Analizy ekonomiczne typu kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów</li> </ul>           |
| Typ publikacji      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>                                                                                                   |
| Język               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prace opublikowane w j. polskim i angielskim</li> </ul>                                                                                                   |
| Kryteria wyłączenia |                                                                                                                                                                                                  |
| Populacja           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja inna niż wskazana w kryteriach włączenia</li> </ul>                                                                                             |
| Interwencja         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inna niż trastuzumab derukstekan</li> </ul>                                                                                                               |
| Komparator          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż ramucyrumab (2. linia) lub triflurydyna/typiracyl (3. i kolejne linie)</li> </ul>                                                                |
| Typ badań           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak oceny kosztów</li> </ul>                                                                                                                             |
| Typ publikacji      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak formy pełnotekstowej publikacji</li> </ul>                                                                                                           |
| Język               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Język publikacji inny niż wskazany w kryteriach włączenia</li> </ul>                                                                                      |



**Rysunek 2. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych**



Ponieważ nieodnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia [47,49-53] (brak interwencji, brak wskazywanego komparatora) postanowiono włączyć publikację Mudumba 2024 [47], w której komparatorem jest chemioterapia oparta na irynotekanie.

**Tabela 46. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego**

| Parametr  | Mudumba 2024 [47]                                                                                                                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja | Pacjenci z HER2+ miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub rakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, uprzednio leczonych co najmniej dwiema liniami leczenia |

| Parametr                                | Mudumba 2024 [47]                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interwencje                             | T-DXd vs chemioterapia (irynotekan)                                                                                                                                                                                |
| Sposób modelowania analizy, typ analizy | PSM (ang. <i>partitioned survival model</i> ), analiza koszty-użyteczność                                                                                                                                          |
| Koszty                                  | Koszty leków, koszty podania, koszty po progresji choroby, koszty leczenia AEs, koszty opieki paliatywnej                                                                                                          |
| Efekty zdrowotne                        | QALY                                                                                                                                                                                                               |
| Stopa dyskontowa                        | 3% dla kosztów                                                                                                                                                                                                     |
| Horyzont czasowy, długość cyklu         | 5-letni, 4 tygodnie                                                                                                                                                                                                |
| Państwo, perspektywa analizy            | USA, perspektywa płatnika w USA                                                                                                                                                                                    |
| Wyniki                                  | QALY:<br>T-DXd: 0,905<br>Chemioterapia: 0,558<br>Inkrementalne QALY: 0,346<br>Koszty całkowite (\$):<br>T-DXd: 363 944<br>Chemioterapia: 80 261\$<br>Inkrementalne koszty (\$): 283 734<br>ICUR (\$/QALY): 819 477 |

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. *incremental cost-utility ratio*), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), T-DXd - /T – trastuzumab derukstekan

## 13.2. Załącznik 2 – Zgony z przyczyn naturalnych

Tabela 47. Tablice trwania życia w 2023 r (prawdopodobieństwo zgonu) [4]

| Wiek | Kobiety | Mężczyźni | Wiek | Kobiety | Mężczyźni |
|------|---------|-----------|------|---------|-----------|
| 40   | 0,0008  | 0,0025    | 71   | 0,0172  | 0,0345    |
| 41   | 0,0009  | 0,0027    | 72   | 0,0189  | 0,0369    |
| 42   | 0,0010  | 0,0029    | 73   | 0,0209  | 0,0396    |
| 43   | 0,0011  | 0,0031    | 74   | 0,0230  | 0,0426    |
| 44   | 0,0012  | 0,0034    | 75   | 0,0254  | 0,0459    |
| 45   | 0,0013  | 0,0037    | 76   | 0,0281  | 0,0496    |
| 46   | 0,0014  | 0,0040    | 77   | 0,0311  | 0,0538    |
| 47   | 0,0016  | 0,0044    | 78   | 0,0345  | 0,0583    |
| 48   | 0,0017  | 0,0048    | 79   | 0,0385  | 0,0634    |
| 49   | 0,0019  | 0,0053    | 80   | 0,0431  | 0,0691    |
| 50   | 0,0022  | 0,0058    | 81   | 0,0485  | 0,0757    |
| 51   | 0,0024  | 0,0063    | 82   | 0,0549  | 0,0832    |
| 52   | 0,0026  | 0,0069    | 83   | 0,0623  | 0,0918    |
| 53   | 0,0029  | 0,0076    | 84   | 0,0709  | 0,1014    |
| 54   | 0,0032  | 0,0083    | 85   | 0,0806  | 0,1120    |
| 55   | 0,0035  | 0,0091    | 86   | 0,0913  | 0,1235    |
| 56   | 0,0039  | 0,0099    | 87   | 0,1030  | 0,1355    |
| 57   | 0,0043  | 0,0109    | 88   | 0,1155  | 0,1479    |
| 58   | 0,0048  | 0,0119    | 89   | 0,1288  | 0,1607    |
| 59   | 0,0053  | 0,0130    | 90   | 0,1429  | 0,1739    |
| 60   | 0,0059  | 0,0143    | 91   | 0,1579  | 0,1874    |

| Wiek | Kobiety | Mężczyźni | Wiek | Kobiety | Mężczyźni |
|------|---------|-----------|------|---------|-----------|
| 61   | 0,0066  | 0,0156    | 92   | 0,1736  | 0,2015    |
| 62   | 0,0073  | 0,0172    | 93   | 0,1903  | 0,2160    |
| 63   | 0,0081  | 0,0189    | 94   | 0,2076  | 0,2310    |
| 64   | 0,0089  | 0,0207    | 95   | 0,2256  | 0,2464    |
| 65   | 0,0098  | 0,0225    | 96   | 0,2442  | 0,2620    |
| 66   | 0,0108  | 0,0245    | 97   | 0,2631  | 0,2779    |
| 67   | 0,0118  | 0,0264    | 98   | 0,2822  | 0,2940    |
| 68   | 0,0129  | 0,0283    | 99   | 0,3014  | 0,3101    |
| 69   | 0,0142  | 0,0303    | 100  | 0,3204  | 0,3261    |
| 70   | 0,0156  | 0,0323    | -    | -       | -         |

### 13.3. Załącznik 3 – Wskaźniki cen (kwartalne)

Wykorzystano kwartalne wskaźniki cen w obszarze zdrowie (jednostka: od początku roku, do końca okresu; analogiczny okres roku poprzedniego = 100) w latach 2017-2024 zaczerpnięte z internetowej strony Głównego Urzędu Statystycznego [54].

Tabela 48. Wskaźniki cen (kwartalne) [54]

| Rok          | 2 kw. 2024 | 2023  | 2022  | 2021  | 2020  | 2019  | 2018  | 2017  |
|--------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Wskaźnik cen | 103,7      | 108,4 | 107,1 | 103,3 | 104,8 | 103,2 | 102,6 | 101,9 |

kw. - kwartał

Wskaźniki cen (Tabela 48) posłużyły do szacowania przeliczników inflacji między latami, z których pochodził oszacowany koszt a rokiem 2024.

Tabela 49. Inflacja

| Inflacja |            |      |            |
|----------|------------|------|------------|
| Z:       | Do 2024 r. | Z:   | Do 2024 r. |
| 2023     | 1,04       | 2019 | 1,30       |
| 2022     | 1,12       | 2018 | 1,35       |
| 2021     | 1,20       | 2017 | 1,38       |
| 2020     | 1,24       | 2016 | 1,41       |

### 13.4. Załącznik 4 – Leczenie wspomagające

#### Morfina

Zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów modelu, dzienną dawkę morfiny ustalono na poziomie 40 mg. Średni koszt dziennej dawki oszacowano w oparciu o średni koszt NFZ

preparatów stosowanych doustnie ważony liczbą refundowanych dawek leku w 2023 roku. Koszt dziennej dawki oszacowano na 1,3850 zł.

Tabela 50. Ceny produktów zawierających morfiną w postaci doustnej [2]

| Parametr                                                                | Cena detaliczna (zł) | Wysokość limitu finansowania / koszt NFZ (zł) | Lb opak.* | Udział** | Liczba dawek 40 mg/ opakowanie | Koszt NFZ / dawkę |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|-----------|----------|--------------------------------|-------------------|
| Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg x 30 szt.   | 9,35                 | 6,78                                          | 4 618     | 1%       | 7,5                            | 0,904             |
| Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg x 30 szt.  | 68,35                | 67,78                                         | 1 742     | 3%       | 75                             | 0,904             |
| Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg x 30 szt.  | 111,03               | 111,03                                        | 249       | 1%       | 150                            | 0,7402            |
| Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg x 30 szt.   | 24,15                | 20,33                                         | 4 516     | 2%       | 22,5                           | 0,904             |
| Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg x 30 szt.   | 39,93                | 39,93                                         | 2 251     | 2%       | 45                             | 0,8873            |
| MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg x 60 szt.  | 17,66                | 13,56                                         | 11 770    | 4%       | 15                             | 0,904             |
| MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg x 60 szt. | 142,7                | 135,55                                        | 2 400     | 8%       | 150                            | 0,904             |
| MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg x 60 szt. | 271,1                | 271,10                                        | 3 874     | 27%      | 300                            | 0,904             |
| MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg x 60 szt.  | 46,69                | 40,67                                         | 8 462     | 9%       | 45                             | 0,904             |
| MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg x 60 szt.  | 88,26                | 81,33                                         | 4 420     | 9%       | 90                             | 0,904             |
| Oramorph, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml x 1 but. po 20 ml           | 25,65                | 23,61                                         | 3 018     | 1%       | 10                             | 2,361             |
| Sevredol, tabl. powł., 20 mg x 60 szt.                                  | 70,83                | 70,83                                         | 46 647    | 32%      | 30                             | 2,361             |
| Średni ważony koszt za dawkę                                            |                      |                                               |           |          |                                | 1,3850            |

\*liczba refundowanych opakowań leków w 2023 r. [55]; \*\*wg liczby sprzedanych dawek (liczba opakowań x liczba dawek w opakowaniu)

## Przetoczenie krwi

W celu oszacowania koszty przetoczenia krwi wzięto pod uwagę następujące świadczenia:

- Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin,
- Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej,
- Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.

Koszt poszczególnych świadczeń zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ [42]. W oparciu o zalecenia w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z chorobami nowotworowymi [56], przyjęto, że pacjent otrzymuje dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Należy zaznaczyć, że takie założenia również uwzględniono w innych analizach dla nowotworów w ramach leczenia wspomagającego [57].

W celu oszacowania średniego kosztu jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych, wyceny świadczeń z Zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ [42] zważono liczbą hospitalizacji rozlicznych dla każdego z uwzględnionych świadczeń raportowanych na stronie Statystyki NFZ [43].

**Tabela 51. Koszt podania i przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych**

| Świadczenie                                               | Liczba jednostek | Koszt świadczenia | Liczba hospitalizacji | Koszt całkowity  |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej | 2                | 195,00 zł         | 353 347               | 390,00 zł        |
| Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy     | 2                | 276,00 zł         | 5 703                 | 552,00 zł        |
| Łączny koszt przetoczenia                                 |                  |                   |                       | <b>392,57 zł</b> |
| Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej | -                | 270,00 zł         | -                     | 270,00 zł        |
| Łączny koszt                                              |                  |                   |                       | <b>662,57</b>    |

Ostatecznie łączny koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oszacowano na 662,57 zł.

## Radioterapia

Koszt teleradioterapii zaczerpnięto z analizy dla ramucyrumabu w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, w której zawarto koszty oszacowane w 2016 roku [9]. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w sektorze zdrowia (za lata 2017-2024) [54] szczegóły w załączniku – rozdz.13.3).



Tabela 52. Koszt radioterapii

|              | Koszt w 2017 r. | Aktualny koszt |
|--------------|-----------------|----------------|
| Radioterapia | 2 860 zł        | 4 021,85 zł    |

### 13.5. Załącznik 5 – Zestawienie parametrów analizy

Tabela 53. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem

| Parametr                                   | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Uzasadnienie i referencje                                                                                                                                                                               |                                                                  |
|--------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                            |                    |                     | Analiza podstawowa                                                                                                                                                                                      | Analiza wrażliwości                                              |
| Charakterystyka wejściowa                  |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| Wiek (lata)                                |                    |                     | Przyjęto wartość w oparciu o dane zgodną z badaniem DESTINY-Gastric02 (brak danych dla polskich pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego) | -                                                                |
| Płeć – mężczyźni                           |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         | Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozkładu Beta       |
| Waga (kg)                                  |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         | Dolna i górna granica przedziału ufności dla rozkładu Normalnego |
| Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )       |                    | -                   |                                                                                                                                                                                                         | -                                                                |
| Parametry kliniczne                        |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| Przeżycie całkowite                        |                    |                     | Wybrano najbardziej odpowiednie dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera w oparciu o dopasowanie wizualne (Szczegóły rozdz.5.2.2)                                                                         | Do analizy wrażliwości wybrano skraje dopasowania (rozdz.5.2.2)  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| Przeżycie wolne od progresji choroby       |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| Czas leczenia                              |                    |                     | Wybrano najbardziej odpowiednie dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera w oparciu o dopasowanie wizualne (Szczegóły rozdz.5.2.2)                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| Skuteczność względna OS: T-DXd vs RAM+PAKL |                    |                     | Wyniki analizy pośredniej porównującej skuteczność T-DXd vs RAM+PAKL (Tabela 7)                                                                                                                         | Przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (Tabela 7)     |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
|                                            |                    |                     |                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |

| Parametr                                             | Analiza podstawowa                                                                                   | Analiza wrażliwości   | Uzasadnienie i referencje                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                                                                                                      |                       | Analiza podstawowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Analiza wrażliwości                                                                           |
| Skuteczność względna<br>PFS: T-DXd vs<br>RAM+PAKL    |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
| Skuteczność względna<br>OS: T-DXd vs T/T             |                                                                                                      |                       | Wyniki analizy<br>pośredniej porównującej<br>skuteczność T-DXd vs<br>T/T (Tabela 8)                                                                                                                                                                                                                                   | Przyjęto dolną i górną<br>granicę przedziału<br>ufności (Tabela 8)                            |
|                                                      |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
| Skuteczność względna<br>PFS: T-DXd vs T/T            |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
|                                                      |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
| Użyteczności                                         |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
| Przed progresją (PF)<br>Po progresji choroby<br>(PD) |                                                                                                      |                       | Użyteczności<br>zaczepnięto z badania<br>klinicznego DESTINY-<br>Gastric02 oraz TA378,<br>przez co w najlepszy<br>sposób odwzorowują<br>jakość życia u chorych<br>kwalifikujących się do<br>zastosowania<br>interwencji. Założono<br>konserwatywnie, że<br>jakość życia nie zależy<br>od zastosowanej<br>interwencji. | Testowano<br>użyteczności<br>zaczepnięte<br>z przeglądu literatury<br>AE Lonsurf 2017 [22;23] |
|                                                      |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
| Obniżenie<br>użyteczności związane<br>z AEs          | Tabela 14                                                                                            | 0                     | Przyjęto obniżenie<br>użyteczności związane<br>z wystąpienie zdarzeń<br>niepożądanych                                                                                                                                                                                                                                 | Testowano założenie<br>braku wpływu AEs na<br>jakość życia pacjentów<br>– założenie własne    |
| Koszty (zł) oraz parametry wpływające na koszty      |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
| Produkt leczniczy<br>Enhertu                         | Bez RSS: 8 587,94 zł /<br>opakowanie<br>Z RSS: /<br>opakowanie                                       | -                     | Koszt bez RSS<br>zaczepnięto z<br>Obwieszczenia MZ [2],<br>natomiast koszt z RSS z<br>informacji od<br>Wnioskodawcy (rodz.<br>6.1.1)                                                                                                                                                                                  | -                                                                                             |
| Ramucyrumab<br>(Cyramza)                             | 2 805,00 zł /<br>opakowanie                                                                          | -                     | Wykorzystano ceny<br>rzeczywiste dla płatnika<br>publicznego (rodz.<br>6.1.1)                                                                                                                                                                                                                                         | -                                                                                             |
| Tiflurydyna/typiracyl<br>(Lonsurf)                   | 20 x15 mg: 1 970,49 zł<br>60 x15 mg: 5 911,47 zł<br>20 x20 mg: 2 627,32 zł<br>60 x20 mg: 7 881,96 zł | -                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -                                                                                             |
| Paklitaksel                                          | Średnia cena za<br>jednostkę leku:<br>0,374355 zł                                                    | -                     | Średni koszt rozliczenia<br>wybranych substancji<br>czynnych stosowanych<br>w programach lekowych<br>i chemioterapii – stan na<br>czerwiec 2024 r. [39]                                                                                                                                                               | -                                                                                             |
| Względne<br>intensywność dawki                       |                                                                                                      |                       | RDI określono w oparciu<br>o dane z badania<br>DESTINY-Gastric02                                                                                                                                                                                                                                                      | Testowano dolną<br>i górną granicę<br>przedziału ufności dla<br>zakładanego rozkładu<br>Beta  |
|                                                      |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
|                                                      | RAM: 86,90%<br>PAKL: 87,7%                                                                           | RAM: 92%<br>PAKL: 66% |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |

| Parametr                                               | Analiza podstawowa                                                                                                      | Analiza wrażliwości                  | Uzasadnienie i referencje                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                                                                                                                         |                                      | Analiza podstawowa                                                                                                                                                                                                                           | Analiza wrażliwości                                                               |
|                                                        |                                                                                                                         | RAM: 100%<br>PAKL: 99%               | RDI oszacowano zgodnie z danymi z ChPL [37]                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |
|                                                        | 84,7%                                                                                                                   | 65%                                  | RDI oszacowano zgodnie z danymi z wcześniej opublikowanej analizy dla T/T [8]                                                                                                                                                                |                                                                                   |
|                                                        |                                                                                                                         | 97%                                  |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                   |
| Koszt realizacji programu lekowego                     | Podanie T-DXd: 861,49 zł<br>Podanie RAM+PKL: 861,49 zł<br>PLK: 554,01 z<br>T/T: 191,44 zł<br>Monitorowanie: 6 864,06 zł | -                                    | Koszt rzeczywiste zaczerpnięte z Zarządzenia Prezesa NFZ [40] oraz realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [41]                                                                                              | -                                                                                 |
| Koszt jednostkowy                                      | 554,01 zł                                                                                                               | 690,30 zł                            | Zgodnie opinią eksperta medycznego paklitaksel podawany jest w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dot. chemioterapii [32]                                                                                                             | Koszt podania CHT w ramach hospitalizacji                                         |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych                   | Tabela 24                                                                                                               | Tabela 24                            | Przyjęto wartości średnie z wcześniej publikowanych analiz [9,32-34] zaktualizowane o wskaźnik inflacji (rozdz. 13.3)                                                                                                                        | Założono minimalne i maksymalne wartości dla poszczególnych analiz                |
| Koszt leczenia wspomagającego                          | Tabela 26                                                                                                               | -                                    | Częstość stosowania poszczególny elementów leczenia wspomagającego określono w oparciu o publikację NICE [30] oraz opinię ekspertów klinicznych, koszty oszacowano na podstawie danych NFZ [42, 43] oraz wcześniej opublikowanej analizy [9] | -                                                                                 |
| Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego | 77 zł                                                                                                                   | -                                    | Częstość wizyt określono na podstawie zaleceń PTOK [44], koszt wizyty na podstawie Zarządzenia NFZ [45]                                                                                                                                      | -                                                                                 |
| Koszt opieki terminalnej                               | Tabela 28                                                                                                               | Min: 4 727,12 zł<br>Max: 7 090,68 zł | Koszty opieki terminalnej z opublikowanej analizy ekonomicznej [9]                                                                                                                                                                           | Testowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla zakładanego rozkładu Gamma |
| Pozostałe parametry                                    |                                                                                                                         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                   |
| Dyskontowanie kosztów                                  | 5%                                                                                                                      | 0%                                   | Zgodnie z Wytycznymi HTA [6]                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                   |
| Dyskontowanie efektów                                  | 3,5%                                                                                                                    | 0%                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                   |

| Parametr         | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Uzasadnienie i referencje                                                                                                                                 |                     |
|------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                  |                    |                     | Analiza podstawowa                                                                                                                                        | Analiza wrażliwości |
| Horyzont czasowy | 10 lat             | -                   | Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 10-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową | -                   |

\*jeżeli nie oznaczono inaczej to wartość przyjęto dla 2. i 3. linii leczenia

2L – druga linia, 3L – trzecia linia, AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), DSA – deterministyczna analiza wrażliwości, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

## 14. Bibliografia

1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Kraków, wrzesień 2024 r.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
3. Golicki D. General population reference values for the EQ -5D -5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131 (5): 484-486 <https://pamw.pl/en/node/15943/pdf> (dostęp 07.08.2024)
4. GUS. Tablice trwania życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> (dostęp 09.08.2024)
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
6. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf) (dostęp 09.08.2023)
7. Rekomendacja nr 14/2024 z dnia 22 lutego 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/137/REK/2024%2002%2022%20BP%20RP%2014\\_2024%20Lunsumio\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/REK/2024%2002%2022%20BP%20RP%2014_2024%20Lunsumio_BIP_REOPTR.pdf) (dostęp 14.08.2024).
8. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza ekonomiczna. 2022. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/020/AW/20\\_AW\\_OT.423.1.4.2023\\_Lonsurf\\_AE.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/020/AW/20_AW_OT.423.1.4.2023_Lonsurf_AE.pdf) (dostęp 06.08.2024)
9. Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Analiza ekonomiczna 2015. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/132/AW/132\\_AW\\_OT\\_4351\\_20\\_CYRAMZA\\_ramu\\_cyrumab\\_AE\\_2016.06.30.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/AW/132_AW_OT_4351_20_CYRAMZA_ramu_cyrumab_AE_2016.06.30.pdf) (dostęp 06.08.2024)
10. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):744-756. doi:10.1016/S1470-2045(23)00215-2
11. Shitara K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine* June 18, 2020;382(25):2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413
12. Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01).. *JCO* 40, 242-242(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.242
13. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf) (dostęp 05.08.2024)
14. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA378>
15. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Kraków, wrzesień 2024.
16. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego dla produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Kraków, wrzesień 2024 r.



17. Makiyama A, Arimizu K, Hirano G, Makiyama C, Matsushita Y, Shirakawa T, et al. Irinotecan monotherapy as third-line or later treatment in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2018 May;21(3):464–72.
18. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513–8.
19. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
20. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1437–48.
21. Hernandez Alava M. Methods for mapping between the EQ 5D 5L and the 3L. NICE Decision Support Unit report [Internet]. 2017. <https://drive.google.com/file/d/1ehLw3-Mo7WyHFiyijl4Ur5kCAPTEAPe/view>
22. Zhang H, Sun C, Chen Y, et al. Health-Related Quality of Life and Utility Scores of Posttreatment Patients with Gastric Cancer at Different Pathological Stages: A Cross-Sectional Study. *J Oncol*. 2022 April, 2022: 2607829
23. Martin AJ, Gibbs E, Sjoquist K, et al., Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2018 May, 21(3): 4373–480
24. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus Paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2016 APRIL, 27(4): 673–9
25. Trifluridine–tipiracil for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after 2 or more therapies | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA669>
26. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84
27. Overview | Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643>
28. Overview | Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>
29. Overview | Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403>
30. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA378>
31. Selpercatinib for RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID3743] | Single Technology Appraisal | NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta760/>
32. Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. 2021. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/016/AW/16\\_AW\\_OT.4231.7.2022\\_Keytruda\\_AE.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/AW/16_AW_OT.4231.7.2022_Keytruda_AE.pdf) (dostęp 06.08.2024)
33. Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, Analiza ekonomiczna 2022. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/099/AW/99\\_AW\\_OT.4231.52.2022\\_Enhertu\\_AE.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/099/AW/99_AW_OT.4231.52.2022_Enhertu_AE.pdf) (dostęp 06.08.2024)
34. Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza ekonomiczna 2024. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/066/AW/66\\_AW\\_OT.423.1.28.2024\\_Enhertu\\_AE\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/066/AW/66_AW_OT.423.1.28.2024_Enhertu_AE_REOPTR.pdf) (dostęp 06.08.2024)
35. IkarPRO. <https://ikarpro.pl/> (dostęp 19.08.2024)
36. Program lekowy B.58: Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16). Załącznik B.58 do Obwieszczenia MZ.
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza®. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141219130327/anx\\_130327\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141219130327/anx_130327_pl.pdf) (dostęp 05.09.2024)
38. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii z późniejszymi zmianami. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-102024dgl.7750.html> (dostęp 13.08.2024)

39. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8666.html> (dostęp 05.09.2024)
40. Zarządzenie nr 76/2024/DGL z dnia 2 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-762024dgl,7797.html> (dostęp 14.08.2024)
41. NFZ. Informator o zawartych umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 19.08.2024)
42. Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzeniennr-682024dsoz,7789.html> (dostęp 14.08.2024)
43. Statystyki NFZ. Statyka świadczeń. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1c> (dostęp 10.09.2024)
44. Zalecenia PTOK. Nowotwory układu pokarmowego. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) (dostęp 14.08.2024)
45. Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-572023dsoz,7643.html> (dostęp 14.08.2024)
46. Orzoł M. Zasady opieki terminalnej nad pacjentami z chorobą nowotworową. Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. <https://podyplomie.pl/medycyna/10632.zasady-opieki-terminalnej-nad-pacjentami-z-choroba-nowotworowa> (dostęp 21.12.2023)
47. Mudumba R, MHS, Chan H-H, et al. Economic Evaluation of Trastuzumab Deruxtecan for HER2+ Advanced Gastric Cancer Patients. 2024, [https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/isporeurope23mudumbaee521poster132468-pdf.pdf?sfvrsn=80805f5f\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/isporeurope23mudumbaee521poster132468-pdf.pdf?sfvrsn=80805f5f_0) (dostęp: 03.09.2024)
48. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04). NCT04704934. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934?cond=Stomach%20Neoplasms&intr=enhertu&checkSpell=&rank=4> (dostęp 16.09.2024)
49. Almajed S, Alotaibi N, Zulficar S, Dhuhaiawi Z, O'Rourke N, Gaule R, Byrne C, Barry AM, Keeley D, O'Mahony JF. Cost-effectiveness evidence on approved cancer drugs in Ireland: the limits of data availability and implications for public accountability. Eur J Health Econ. 2022 Apr;23(3):375-431. doi: 10.1007/s10198-021-01365-2.
50. Prasad V, Olivier T, Chen EY, Haslam A. Estimation of time cost of anti-cancer drugs approved based on comparisons to best supportive care: A cross sectional analysis. J Cancer Policy. 2022 Dec;34:100363.
51. Lam SW, Wai M, Lau JE, McNamara M, Earl M, Udeh B. Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Chemotherapy Agents for Advanced Gastric Cancer. Pharmacotherapy. 2017 Jan;37(1):94-103.
52. Gourzoulidis G, Koulentaki M, Koumariou A, Samadas E, Andrulakis N, Xynogalos S, Papakotoulas P, Boukovinas I, Karamouzis M, Souglakos J, Chotziannoglou V, Beletsi A, Kourlaba G. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil as a third-line treatment of metastatic gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, among patients previously treated in Greece. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022 Mar;22(2):259-269.
53. Abraham P, Wang L, Jiang Z, Gricar J, Tan H, Kelly RJ. Healthcare utilization and total costs of care among patients with advanced metastatic gastric and esophageal cancer. Future Oncol. 2021 Jan;17(3):291-299.
54. GUS. Wskaźniki cen - wskaźniki kwartalne. <https://bdm.stat.gov.pl/> (dostęp 14.08.2024)
55. NFZ. Raport refundacyjny za 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8623.html> (dostęp 12.08.2024)
56. Didkowska J., Wesołowska E., Bobkiewicz P, et al. Podstawy onkologii klinicznej. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011. [https://cmkp.edu.pl/eu/css\\_bart/dok\\_eu/Podstawy%20onkologii%20klinicznej.pdf](https://cmkp.edu.pl/eu/css_bart/dok_eu/Podstawy%20onkologii%20klinicznej.pdf) (dostęp 15.08.2024)
57. Niwolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Analiza ekonomiczna 2021. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/178/AW/178\\_AW\\_OT.4231.61.2021\\_Opdivo\\_AE.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/178/AW/178_AW_OT.4231.61.2021_Opdivo_AE.pdf) (dostęp 15.08.2024)



## 15. Spis tabel

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Podsumowanie schematu PICO dla analizy ekonomicznej .....                                                                                                   | 10 |
| Tabela 2. Warunki refundacji produktu Enhertu® .....                                                                                                                  | 11 |
| Tabela 3. Mocne strony oraz ograniczenia <i>partitioned survival analysis</i> .....                                                                                   | 14 |
| Tabela 4. DESTINY-Gastric02 [10] – wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (T-DXd (N=79)) .....                 | 16 |
| Tabela 5. DESTINY-Gastric01 [11,12] – wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (T-DXd (N=125)) .....             | 16 |
| Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji dla 2. i 3. linii leczenia .....                                                                                        | 19 |
| Tabela 7. Porównanie pośrednie T-DXd vs RAM+PAKL – podsumowanie wyników .....                                                                                         | 26 |
| Tabela 8. Porównanie pośrednie z T/T – podsumowanie wyników .....                                                                                                     | 28 |
| Tabela 9. Częstość zdarzeń niepożądanych w zależności od linii leczenia oraz stosowanego leku/skojarzenia leków .....                                                 | 29 |
| Tabela 10. Wartości użyteczności - DESTINY-Gastric01 i DESTINY-Gastric02 .....                                                                                        | 31 |
| Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia TA378 (badanie RAINBOW [14]) .....                                                                                             | 31 |
| Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa .....                                                                                                     | 32 |
| Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia określone na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego .....                                            | 32 |
| Tabela 14. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych .....                                                                                 | 33 |
| Tabela 15. Cena produktu Enhertu zawierającego substancję czynną trastuzumab derukstekan .....                                                                        | 35 |
| Tabela 16. Cena produktów zawierających substancje czynne ramucyrumab (Cyramza) oraz triflurydyna/tipiracyl (Lonsurf) .....                                           | 35 |
| Tabela 17. Względna intensywność dawki .....                                                                                                                          | 36 |
| Tabela 18. Ceny produktów zawierających substancję czynną paklitaksel (refundowane we wskazaniu leczenia nowotworu żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego) ..... | 36 |
| Tabela 19. Paklitaksel – cena jednostkowa (za 1 mg) .....                                                                                                             | 37 |
| Tabela 20. Koszt pojedynczej dawki palitakselu .....                                                                                                                  | 37 |
| Tabela 21. Koszty świadczeń towarzyszących [40,41] .....                                                                                                              | 38 |
| Tabela 22. Koszty świadczeń związanych z podaniem chemioterapii [38,41] .....                                                                                         | 39 |
| Tabela 23. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w analizach ekonomicznych .....                                                                           | 39 |
| Tabela 24. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniające inflację – analiza podstawowa .....                                                                   | 40 |
| Tabela 25. Leczenie wspomagające – częstość zastosowania .....                                                                                                        | 41 |
| Tabela 26. Koszty leczenia wspomagającego .....                                                                                                                       | 41 |
| Tabela 27. Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia .....                                                                                                         | 42 |
| Tabela 28. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>                                                    |    |
| Tabela 29. Koszty leczenia w fazie terminalnej .....                                                                                                                  | 42 |
| Tabela 30. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości .....                                                                                      | 44 |
| Tabela 31. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości .....                                                                                           | 46 |
| Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji – 2. linia leczenia .....                                                                                               | 47 |
| Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia .....                                                                                  | 48 |
| Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS - 2. linia leczenia .....                                                                                 | 49 |
| Tabela 35. Wyniki analizy dodatkowej (z uwzględnieniem efektu w postaci LY) – 2. linia leczenia .....                                                                 | 49 |
| Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji – 3. linia leczenia .....                                                                                               | 50 |

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia .....                                           | 51 |
| Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS - 3. linia leczenia .....                                          | 52 |
| Tabela 39. Wyniki analizy dodatkowej (z uwzględnieniem efektu w postaci LY) – 3. linia leczenia .....                          | 52 |
| Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia .....                         | 54 |
| Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia .....                        | 55 |
| Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia .....                         | 57 |
| Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia .....                        | 58 |
| Tabela 44. Wyniki analizy probabilistycznej – 2. linia leczenia .....                                                          | 60 |
| Tabela 45. Wyniki analizy probabilistycznej – 3. linia leczenia .....                                                          | 63 |
| Tabela 46. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych .....                                                          | 71 |
| Tabela 47. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....                                    | 72 |
| Tabela 48. Tablice trwania życia w 2023 r (prawdopodobieństwo zgonu) [4] .....                                                 | 73 |
| Tabela 49. Wskaźniki cen (kwartalne) [54] .....                                                                                | 74 |
| Tabela 50. Inflacja .....                                                                                                      | 74 |
| Tabela 51. Ceny produktów zawierających morfinę w postaci doustnej [2] .....                                                   | 75 |
| Tabela 52. Koszt podania i przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych .....                                                   | 76 |
| Tabela 53. Koszt radioterapii .....                                                                                            | 77 |
| Tabela 54. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem ..... | 77 |

## 16. Spis rysunków i wykresów

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. Struktura modelu .....                                                                                                   | 15 |
| Rysunek 2. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych ..... | 72 |
| Wykres 1. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T-DXd (DESTINY-Gastric02).....                                                      | 20 |
| Wykres 2. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T-DXd (DESTINY-Gastric02).....                                                     | 20 |
| Wykres 3. Parametryczne krzywe dopasowania TTD – T-DXd (DESTINY-Gastric02).....                                                     | 21 |
| Wykres 4. Krzywe KM dla OS – badanie DESTINY-Gastric01 .....                                                                        | 22 |
| Wykres 5. Krzywe parametryczne dla OS dla T-DXd (data odcięcia czerwiec 2020) .....                                                 | 22 |
| Wykres 6. Krzywe parametryczne dla OS dla irynotekan/paklitaksel (data odcięcia czerwiec 2020) .....                                | 23 |
| Wykres 7. Krzywe parametryczne dla PFS dla T-DXd (data odcięcia czerwiec 2020) .....                                                | 24 |
| Wykres 8. Krzywe parametryczne dla PFS dla irynotekan/paklitaksel (data odcięcia czerwiec 2020) .....                               | 24 |
| Wykres 9. Krzywe parametryczne dla TTD dla T-DXd (data odcięcia czerwiec 2020) .....                                                | 25 |
| Wykres 10. Krzywe parametryczne dla TTD dla irynotekan/paklitaksel (data odcięcia czerwiec 2020) .....                              | 25 |
| Wykres 11. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T-DXd oraz ramucyrumab + paklitaksel – porównanie pośrednie.....                   | 27 |
| Wykres 12. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T-DXd oraz ramucyrumab + paklitaksel – porównanie pośrednie.....                  | 27 |
| Wykres 13. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T-DXd oraz T/T – porównanie pośrednie.....                                         | 28 |
| Wykres 14. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T-DXd oraz T/T – porównanie pośrednie.....                                        | 29 |
| Wykres 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia .....                              | 55 |
| Wykres 16. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia .....                             | 56 |
| Wykres 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia .....                              | 58 |
| Wykres 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia .....                             | 60 |
| Wykres 19. Wykres rozrzutu, z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia.....                                                           | 61 |
| Wykres 20. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS – 2. linia leczenia.....                                                    | 62 |
| Wykres 21. Wykres rozrzutu, bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia.....                                                          | 62 |
| Wykres 22. Krzywa akceptowalności, bez uwzględnienia RSS – 2. linia leczenia.....                                                   | 63 |
| Wykres 23. Wykres rozrzutu, z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia.....                                                           | 64 |
| Wykres 24. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS – 3. linia leczenia.....                                                    | 64 |
| Wykres 25. Wykres rozrzutu, bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia.....                                                          | 65 |
| Wykres 26. Krzywa akceptowalności, bez uwzględnienia RSS – 3. linia leczenia.....                                                   | 65 |