



***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***

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

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Data zakończenia opracowania:

Wrzesień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

Spis treści

1. Streszczenie.....	5
2. Cel opracowania	7
3. Trastuzumab derukstekan – wnioskowane warunki finansowania	8
4. Metodyka.....	10
4.1. Liczebność wnioskowanej populacji	11
4.1.1. Populacja docelowa wskazana we wniosku	17
4.1.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	17
4.1.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	18
4.1.4. Populacja dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym – zestawienie.....	18
4.2. Udziały w rynku	19
4.3. Koszty	19
4.4. Analiza wrażliwości	21
5. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	23
6. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	24
6.1. Wyniki analizy podstawowej	24
6.2. Wyniki analizy wrażliwości	25
7. Wpływ na udzielanie świadczeń zdrowotnych	27
8. Aspekty etyczne i społeczne	28
9. Wnioski końcowe	30
10. Załącznik – Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości	31
11. Bibliografia.....	34
12. Spis tabel i wykresów.....	35

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B58	Program lekowy Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przłykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHT	Chemioterapia
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
GC	Nowotwór żołądka (ang. <i>gastric cancer</i>)
GEJC	Nowotwór połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PL	Program lekowy
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RAM+PACL	Ramucyrumab+paklitaksel
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
T/T	Triflurydyna/typiracyl
T-DXd	Trastuzumab derukstekan

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania było przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, T-DXd) 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.

Metodyka analizy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia obejmowała analizę wpływu na budżet, analizę wrażliwości i scenariuszy skrajnych, analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz ocenę aspektów etycznych i społecznych.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy obejmuje okres dwóch pierwszych lat od daty rozpoczęcia finansowania trastuzumabu derukstekanu we wnioskowanej populacji ze środków publicznych.

Rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- Istniejący, w którym leczenie trastuzumabem derukstekan nie będzie refundowane ze środków publicznych w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym, w której finansowane ze środków publicznych są: ramucyrumab + paklitaksel (RAM+PAKL, 2. linia leczenia) oraz trifluridyna i typiracil (T/T, 3. linia leczenia).
- Nowy, zakładający wprowadzenie refundacji terapii trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym, spełniającej kryteria kwalifikacji zawarte w proponowanym opisie programu lekowego B.58.

Populację docelową określono na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na nowotwór żołądka (KRN), stopnia zaawansowania nowotworów (SEER) oraz statusu receptora HER2 (Dijksterhuis 2020). Dodatkowo uwzględniono dane o rozkładzie pacjentów leczonych w kolejnych liniach terapii, w tym wyniki badań Luna 2024.

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym przyjęto na poziomie 0% dla T-DXd oraz 100% dla RAM+ PAKL oraz T/T. W scenariuszu nowym [REDACTED]

Koszty przyjęto w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego (koszty niezdyskontowane) uwzględniając następujące kategorie kosztów:

- T-DXd bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Triflurydyna/typiracyl,
- Ramucyrumab + paklitaksel,
- Diagnostyki w programie lekowym (PL) i podania leków (w ramach PL i chemioterapii).

Wyniki analizy wpływu na budżet

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci w 2. linii leczenia będą leczeni wyłącznie RAM+PAKL, natomiast w 3. wszyscy pacjenci otrzymają terapię T/T. Leczenie T-DXd z uwagi na brak refundacji, nie będzie stosowane we wnioskowanej populacji. W scenariuszu nowym terapię T-DXd będzie stosowało [REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii T-DXd ze środków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych, prognozowane wydatki NFZ:

- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED] w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji oraz [REDACTED] w drugim roku, w porównaniu ze scenariuszem istniejącym;
- bez uwzględnienia RSS wzrosną o 26,2 mln zł w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji oraz 32,2 mln zł w drugim roku.

Przewidywany wzrost wydatków wynika z wyższej skuteczności trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z komparatorami, przez co dochodzi do wydłużenia czasu leczenia pacjentów stosujących terapię z udziałem T-DXd, względem czasu leczenia pacjentów stosujących komparatory. Terapia z udziałem trastuzumabu derukstekanu pozwala wydłużyć zarówno życie pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, jak i czas bez progresji choroby, dlatego okres leczenia chorych uległ znacznemu wydłużeniu.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wskazują, że [REDACTED]

Przy założeniu scenariusza minimalnego koszty inkrementalne ulegają obniżeniu [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED] w II roku refundacji. Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED] w II roku refundacji ([REDACTED] mniej niż w analizie podstawowej w I roku refundacji oraz [REDACTED] mniej w II roku). W wariantcie bez uwzględnienia RSS, roczne koszty inkrementalne wynoszą 22,0 mln zł w I roku refundacji oraz 27,4 mln zł w II roku refundacji (4,2 mln zł mniej niż w analizie podstawowej w I roku refundacji oraz o 4,8 mln zł mniej w II roku).

Przy założeniu scenariusza maksymalnego w wariantcie z RSS koszty inkrementalne wzrastają [REDACTED], natomiast bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne rosną o ok. 46% w I i II roku. Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED] w II roku refundacji (około [REDACTED] i [REDACTED] więcej niż w analizie podstawowej w analizowanym horyzoncie czasowym). W wariantcie bez uwzględnienia RSS, roczne koszty inkrementalne wynoszą 38,4 mln zł w I roku refundacji oraz 47,1 mln zł w II roku refundacji (12,2 mln zł i 14,9 mln zł więcej niż w analizie podstawowej odpowiednio w I i II roku)

Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych terapii trastuzumabem derukstekanem dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego zapewni dostęp do skutecznej technologii lekowej, chorym, którzy obecnie nie mają dostępu do terapii anty-HER po progresji choroby.

W wyniku realizacji scenariusza nowego, tj. refundacji produktu Enhertu®, wnioskowana technologia stosowana będzie u [REDACTED] pacjentów rocznie w 2 kolejnych latach horyzontu czasowego. W obu latach horyzontu czasowego [REDACTED] pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji zostaną objęci leczeniem T-DXd w ramach programu lekowego B.58. Prognozowane roczne wydatki NFZ przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą się o [REDACTED] w I roku oraz o [REDACTED] w II roku refundacji.

Ponadto należy zauważyć, że wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia jest niewielka i dobrze kontrolowana. Pacjenci rozpoczynający terapię preparatem Enhertu® muszą spełnić ściśle określone kryteria, w tym mieć potwierdzony HER2-dodatni rak żołądka lub rak połączenia żołądkowo-przełykowego oraz wcześniej przejść co najmniej jeden schemat leczenia systemowego. Dzięki tym wymaganiom płatnik publiczny ma możliwość dokładnej kontroli liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia terapią celowaną T-DXd. Takie podejście pozwala na lepsze zarządzanie ograniczonymi zasobami oraz skuteczniejsze kierowanie środków finansowych na terapie, które mogą przynieść realne korzyści kliniczne, jednocześnie zapewniając, że dostęp do innowacyjnych leków jest zgodny z obowiązującymi kryteriami klinicznymi i ekonomicznymi.

2. Cel opracowania

Celem opracowania było przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, T-DXd) 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. 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*. Finansowaniem objęte jest jedno opakowanie produktu zawierające 1 fiolkę leku o zawartości 100 mg. [1]

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 (ang. *gastric cancer*, GC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*, GEJC), którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe [2].

Proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowane warunki refundacji produktu Enhertu® (ceny urzędowe, grupa limitowa, poziom odpłatności, instrument dzielenia ryzyka) zestawia Tabela 1. Określone warunki nie odbiegają od obecnie obowiązujących przepisów i dotyczą opakowania, które obecnie objęte jest refundacją w programie lekowym B.9.FM.

Tabela 1. 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 fiołka
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 ¹

Parametr		Opakowanie jednostkowe
Wysokość limitu finansowania		8 587,94 zł
Poziom odpłatności		Bezpłatny
Dopłata pacjenta		0,00 zł
Kwota refundacji NFZ		8 587,94 zł
		

¹https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01FD04 (dostęp 22.08.2024)

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

4. Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [3] oraz minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [4]. Oszacowania przedstawiono w ramach populacji dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwagi na fakt, iż budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w całości pokrywa koszty związane z finansowaniem leczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. 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 – przyjęto zatem, że perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna (tj. płatnika i pacjentów) są tożsame.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy obejmuje okres dwóch pierwszych lat od daty rozpoczęcia finansowania T-DXd ze środków publicznych, w związku z dwuletnim terminem obowiązywania decyzji refundacyjnych. Za datę wprowadzenia refundacji przyjęto połowę 2025 r. (tj. Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 lipca 2025 r.).

Scenariusze

Rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- Istniejący, w którym trastuzumab derukstekan (T-DXd) nie będzie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.58.
W scenariuszu tym założono, że pacjenci z populacji docelowej leczenia w odpowiedniej linii leczenia będą stosować leczenie dostępne w ramach programu lekowego B.58: w 2 linii leczenia stosowany będzie schemat ramucyrumab +paklitaksel (RAM+PAKL), natomiast w 3. linii leczenia stosować będą triflurydynę/typiracyl (T/T)
- Nowy, zakładający wprowadzenie refundacji T-DXd w ramach PL B.58.
Scenariusz nowy zakłada zastosowanie T-DXd u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, dla których nie ma obecnie leczenia celowanego.

Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości (obejmującej również analizę scenariuszy skrajnych).

Poza wpływem ekonomicznym na budżet płatnika publicznego zdecydowano się przedstawić dodane efekty zdrowotne w docelowej populacji chorych wynikające z realizacji założeń scenariusza nowego. Efekty zdrowotne obejmowały przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) w całej populacji objętej leczeniem.

4.1. Liczebność wnioskowanej populacji

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Enhertu® [11]:

1. Rak piersi:
 - a. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2;
 - b. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia.
2. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) – w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją aktywującą w genie HER2 (ERBB2), którzy wymagają ogólnoustrojowego leczenia po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii.
3. Rak żołądka (wskazanie objęte wnioskiem) – w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, tj. w leczeniu z HER2-dodatniego zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (wskazanie 3. z listy powyżej). Nie przedstawiano oszacowań wielkości populacji dla pozostałych wskazań, ponieważ nie stanowią one przedmiotu wniosku refundacyjnego.

Obecnie nowotwór żołądka jest szóstą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z chorobami w Polsce – po raku płuc, jelita grubego, piersi, gruczołu krokowego i trzustki. Nadal stanowi poważny problem w opiece onkologicznej, głównie z powodu późnego wykrycia i zaawansowanego stadium choroby. W Polsce udział raka żołądka w zachorowaniach zmniejszył się w ciągu ostatnich dekad. Obecnie nowotwór złośliwy żołądka stanowi około 5% zachorowań u mężczyzn i 3% u kobiet. Najczęstszym nowotworem złośliwym jest rak gruczolowy (gruczolakorak) wywodzący się z nabłonka gruczolowego błony śluzowej żołądka, co stanowi około 90% wszystkich guzów złośliwych tego narządu. [5]

Źródło danych dotyczących liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia trastuzumabem derukstekanem (produkt leczniczy Enhertu®) w ramach istniejącego programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w Polsce stanowią:

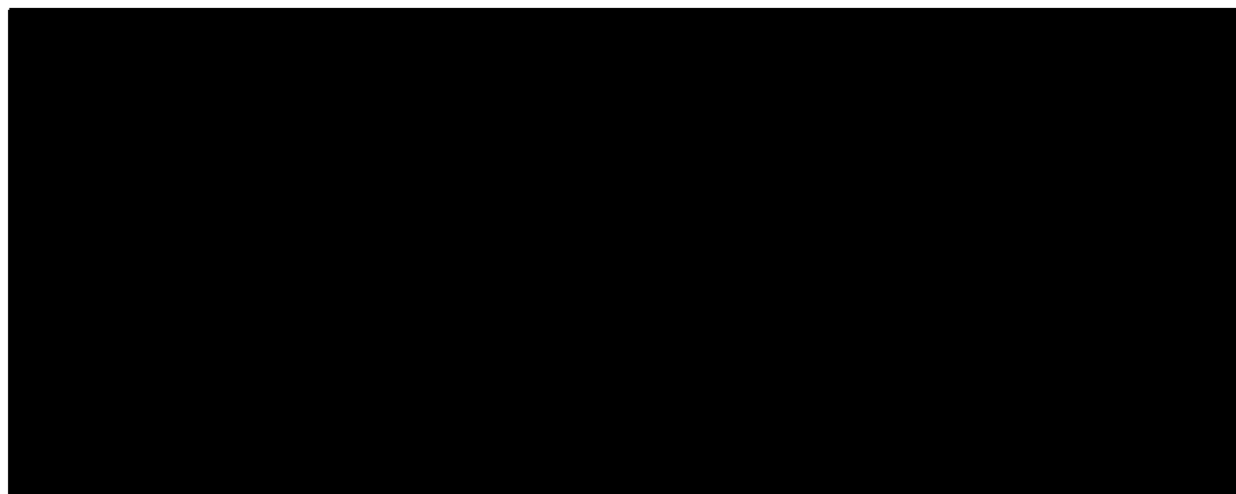
- Dane epidemiologiczne obejmujące zapadalność na nowotwór żołądka (KRN [7]), stopień zaawansowania nowotworów (SEER [9]) czy status receptora HER2 (Dijksterhuis 2020 [10]).
- Dane o rozkładzie pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia (Luna 2024 [13], Le 2020 [14], dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów leczonych trastuzumabem w programie lekowym B.58 [6] oraz od 2023 r. w ramach chemioterapii [7]).

Zgodnie z prognozą Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność na nowotwór żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) liczba pacjentów rozpoznawanych na ten nowotwór będzie maleć [8]. Na podstawie prognozy zapadalności, w oparciu o trend liniowy, oszacowano zapadalność na lata 2025-2026 (Wykres 1).

Tabela 2. Prognoza zapadalności nowotworu C16 [8]

Parametr	2020 r.	2022 r.	2024 r.
Prognoza zapadalności – nowotwór C16	5 220	5 181	5 135

Wykres 1. Prognoza zapadalności – lata 2025-2026



Zgodnie z oszacowaniami w latach 2025-2026 liczba rozpoznawanych pacjentów z nowotworem wyniesie odpowiednio 5 155 i 5 094 (Tabela 2).

Tabela 3. Prognoza zapadalności GC/GEJC – lata 2025-2027 (Wykres 1)

Parametr	2025 r.	2026 r.	2027
Prognoza zapadalności			

Przyjęto, że 90% nowo rozpoznanych przypadków stanowi gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. [5]

Program *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) amerykańskiej agencji rządowej *National Cancer Institute* ma na celu zbieranie, analizowanie i publikowanie danych dotyczących zapadalności, przeżywalności i leczenia nowotworów w Stanach Zjednoczonych. W oparciu o powyższe dane za lata 2012-2021 określono odsetek pacjentów, u których diagnozuje się nowotwór żołądka w stadium zaawansowanym. Wybrano populację obejmującą wszystkie grupy wiekowe pacjentów rasy białej, niebędących Latynosami, aby jak najlepiej odzwierciedlała warunki demograficzne w Polsce. Zgodnie z danymi, zaawansowany nowotwór żołądka rozpoznawany jest u 56,5% pacjentów [9] (33,3% stanowił nowotwór uogólniony, natomiast 23,2% regionalny).

Kluczowym elementem kwalifikacji do leczenia trastuzumabem derukstekanem jest potwierdzenie występowania u chorych HER2-dodatniego nowotworu żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [11]. Dane o występowaniu HER2-dodatniego nowotworu zaczerpnięto z ogólnokrajowego badania duńskiego Dijksterhuis 2020 [10] na pacjentach z przerzutowym gruczolakorakiem przełyku, żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego. Ogółem (niezależnie od lat badania) HER2-dodatni status potwierdzono u 16% nowotworów połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) oraz u 12% gruczolakoraków żołądka. Ważąc te

odsetki liczbą pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem w badaniu, średnio u 13,4% chorych z GC/GEJC stwierdzono HER2-dodatni nowotwór (Tabela 4).

Tabela 4. HER2-dodatni GC/GEJC [8]

Parametr	Liczba pacjentów	Status HER2+	Ogólny status HER2+
Gruzołakorak żołądka	628	12%	13,4%
Gruzołakorak połączenia żołądkowo-przełykowego	326	16%	

Na podstawie wyżej zgromadzonych danych oszacowano liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia trastuzumabem w pierwszej linii leczenia w 2023 r. i porównano ją z liczbą pacjentów leczonych trastuzumabem wg danych NFZ.

Tabela 5. Populacja GC/GEJC spełniająca kryteria kwalifikacji do leczenia trastuzumabem w 2023 r.

Parametr	Odsetek	2023 r.	Referencje
Nowo zdiagnozowani pacjenci z GC/GEJ	-	5 220	Zgodnie ze wzorem z Tabela 3
Gruzołakorak	90%	4 642	[4]
Zaawansowana postać gruczolakoraka żołądka	56,5%	2 622	[9]
HER2-dodatni GC/GEJ	13,4%	351	[8]

W ostatnich pięciu latach liczba pacjentów leczonych w pierwszej linii terapią celowaną anti-HER2 – trastuzumabem wynosiła nieco ponad [REDACTED] pacjentów rocznie, a w 2023 roku wyniosła 237 chorych (Tabela 6).

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w latach 2019-2023 [7,7]

Parametr	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.	2023 r.
Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*[7]

W 2023 roku potencjalnie kwalifikujących się do leczenia było 351 pacjentów, z których [REDACTED] otrzymało terapię trastuzumabem. Sugeruje to, że część pacjentów nie została poddana diagnostyce w kierunku statusu HER2, co może skutkować pominięciem możliwości skorzystania z terapii celowanej trastuzumabem. Na podstawie liczby pacjentów leczonych trastuzumabem z rozpoznaniem C16 oraz osób z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, oszacowano odsetek pacjentów zdiagnozowanych jako HER2-dodatni. Przyjęto, że u pozostałych pacjentów nie przeprowadzono diagnostyki w kierunku HER2, co uniemożliwiło im otrzymanie trastuzumabu. Założono również, że jeżeli diagnostyka nie została wykonana przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii, nie zostanie przeprowadzona także na późniejszych etapach terapii.

Tabela 7. Odsetek pacjentów zdiagnozowanych na HER2-dodatni GC/GEJC

Parametr	Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem	Liczba pacjentów HER2+	Odsetek pacjentów zdiagnozowanych na HER2-dodatni
Pacjenci z GC/GEJC	■	351	■
Referencje	Tabela 6	Tabela 5	-

W dalszych oszacowaniach założono, że ■ pacjentów spośród chorych o statusie HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego otrzyma leczenie trastuzumabem w pierwszej linii leczenia.

Tabela 8. Oszacowanie populacji GC/GEJC leczonej trastuzumabem w latach 2024-2026

Parametr	Odsetek	2024 r.	2025 r.	2026 r.	2027	Referencje
Nowo zdiagnozowani pacjenci z GC/GEJ	-	■	■	■	■	Tabela 3
Gruczolakorak	90%	■	■	■	■	[4]
Zaawansowana postać gruczolakoraka żołądka	56,5%	■	■	■	■	[9]
HER2-dodatni GC/GEJ	13,4%	■	■	■	■	[8]
Diagnoza HER2-dodatniego GC/GEJC	■	■	■	■	■	Tabela 7

Dostępne dane dotyczące kolejnych linii leczenia pacjentów stosujących trastuzumab jako terapię pierwszego rzutu w Polsce są ograniczone. Tylko w przypadku pacjentów leczonych trastuzumabem w pierwszych dwóch miesiącach 2023 roku w programie lekowym B.58 (106 osób) można prześledzić, ilu z nich otrzymało leczenie ramucyrumabem w drugiej linii (34 osoby) oraz triflurydyną/typiracylem w trzeciej linii (5 osób) [12].

Tabela 9. Linie leczenia u pacjentów w programie B.58 [12]

Parametr	Liczba pacjentów	Kolejne linie leczenia	
		RAM+PAKL (2. linia)	T/T (3. linia)
Trastuzumab (1. linia)	106*	34 (32,1%)	5 (4,7%)
Ramucyrumab+paklitaksel (RAM+PAKL)	341	-	32 (9,4%)
Triflurydyna/typiracyl (T/T)	54**	-	-
Łącznie (unikatowi pacjenci)	435	34	37

*refundacja trastuzumabu od marca 2023 roku odbywa się w ramach chemioterapii

Z uwagi na ograniczony charakter danych zdecydowano się uwzględnić je w jednym ze scenariuszy skrajnych (scenariusz minimalny).

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Luna 2024 [13], badającej rzeczywistą praktykę kliniczną w Niemczech u pacjentów z zaawansowanym GC leczonych w latach 2011-2020. Z przeprowadzonych obserwacji w latach 2016-2021 wynika, że 32,0% pacjentów otrzymało drugą linię leczenia, natomiast terapię w ramach trzeciej linii leczenia kontynuowano 10,5% chorych.

W ramach scenariusza maksymalnego wykorzystano dane z retrospektywnego badania obserwacyjnego Le 2020 [14], dotyczącego pacjentów z zaawansowanym nowotworem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego zdiagnozowanych w okresie od stycznia 2011 r. do kwietnia 2018 r. w Stanach Zjednoczonych. Badanie obejmowało dane z poziomu pacjenta obejmujące ponad 1,5 miliona osób. Wyniki wskazują, że 42,5% pacjentów otrzymuje leczenie w drugiej linii, a 18,9% w trzeciej linii. Ze względu na różnice demograficzne między populacjami USA i Polski, dane te mogą być przeszacowane i z tego powodu uwzględnione je w ramach scenariusza maksymalnego.

Tabela 10. Kolejne linie leczenia pacjentów z zaawansowanym GC/GEJC

Parametr	Liczba pacjentów (% kontynuujących)			Referencje
	1. linia	2. linia	3. linia	
Analiza podstawowa	■	■	■	Dane z okresu 2016-2021 [13]
Scenariusz minimalny	■	■	■	[12]
Scenariusz maksymalny	■	■	■	[14]

Poniższa tabela zestawia liczbę pacjentów, którzy po leczeniu trastuzumabem w pierwszej linii kontynuują terapię w kolejnych liniach leczenia. W analizie przyjęto, że spodziewany termin rozpoczęcia refundacji produktu Enhertu u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego przypadnie na połowę 2025 r. Przyjęto równocześnie, że pacjenci zdiagnozowani w 2025 roku będą stopniowo wchodzić do kolejnych linii leczenia począwszy od drugiej połowy roku.

Tabela 11. Liczba pacjentów w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego GC/GEJC

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów		Referencje
		I rok analizy (07.2025-06.2026)	II rok analizy (07.2026-06.2027)	
Analiza podstawowa	2. linia	32,0%	■	Tabela 8 Tabela 10
	3. linia	10,5%	■	
	Suma	■	■	-
Scenariusz minimalny	2. linia	32,1%	■	Tabela 8 Tabela 10
	3. linia	4,7%	■	
	Suma	■	■	-

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów		Referencje
		I rok analizy (07.2025-06.2026)	II rok analizy (07.2026-06.2027)	
Scenariusz maksymalny	2. linia	42,5%	■	Tabela 8 Tabela 10
	3. linia	18,9%	■	
	Suma	■	■	-

4.1.1. Populacja docelowa wskazana we wniosku

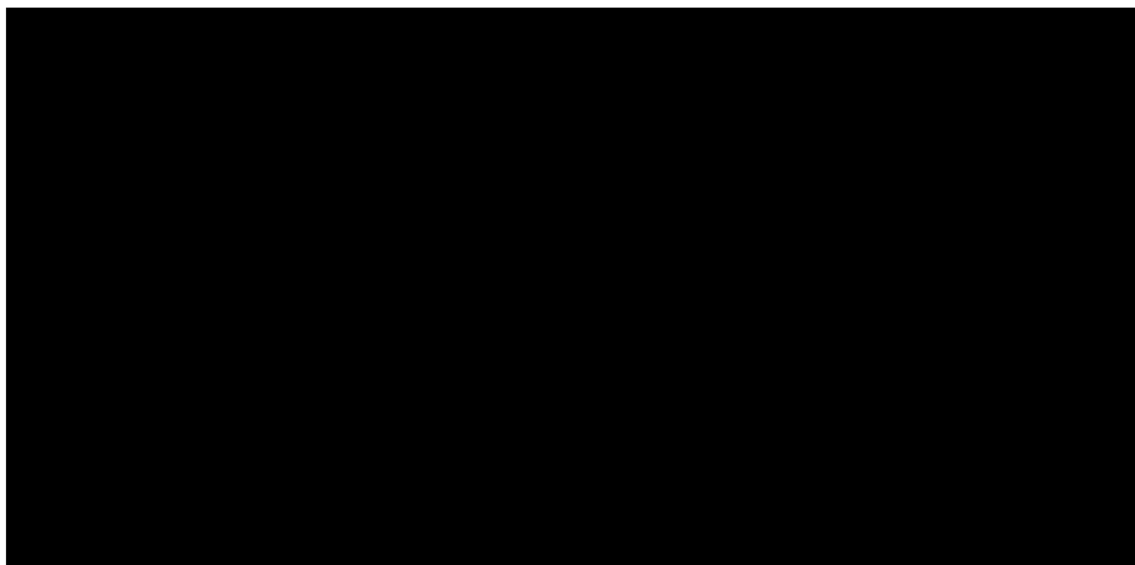
Zestawienie wielkości populacji docelowej dla 2 kolejnych lat horyzontu czasowego przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny

Wariant	I rok analizy	II rok analizy	Źródło
Analiza podstawowa	■	■	Tabela 11
Scenariusz minimalny	■	■	
Scenariusz maksymalny	■	■	

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do wartości całkowitych (liczba pacjentów), natomiast w kalkulacjach wykorzystano wartości niezaokrąglone

Wykres 2. Liczebność populacji docelowej – osoby kwalifikujące się do leczenia trastuzumabem derukstekanem w ramach PL B.58



4.1.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Enhertu® (trastuzumab derukstekan) [11] stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym

gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.

Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z wielkością populacji docelowej, wskazanej we wniosku (Tabela 12).

4.1.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie terapia trastuzumabem derukstekanem w populacji pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego nie jest finansowana ze środków publicznych, dlatego można założyć, że nie jest obecnie stosowana przez chorych z tym rozpoznaniem.

4.1.4. Populacja dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym – zestawienie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [4] w analizie wpływu na system ochrony zdrowia należy wskazać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

W poniższej tabeli (Tabela 13) przedstawiono właściwe wartości względem wnioskowanej populacji docelowej.

Tabela 13. Liczebność populacji pacjentów HER2+ GC/GEJC – zestawienie

Populacja	Okres		Referencje
	I rok analizy	II rok analizy	
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	Tabela 12
Docelowej, wskazanej we wniosku	■	■	Tabela 12
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	Rozdz. 4.1.3

4.2. Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci w 2. linii leczenia stosują skojarzenie ramucyrumabu z paklitakselem (RAM+PAKL), natomiast w 3. linii leczenia trifluridynę/typiracil (T/T) w monoterapii.

Leczenie T-DXd jest terapią celowaną u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w związku z tym konserwatywnie przyjęto, że w scenariuszu nowym [REDACTED]. Ponadto, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, które wskazują na uzyskanie lepszych efektów zdrowotnych przez chorych leczonych T-DXd, większość pacjentów, jak i zapewne lekarzy ich prowadzących skłaniać się będzie do zastosowania wnioskowanej technologii.

Tabela 14. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych

Scenariusze		I rok analizy		II rok analizy
2. linia	Scenariusz istniejący	T-DXd	0%	0%
		RAM+PAKL	100%	100%
3. linia		T-DXd	0%	0%
		T/T	100%	100%
2. linia	Scenariusz nowy	T-DXd	■	■
		RAM+PAKL	■	■
3. linia		T-DXd	■	■
		T/T	■	■

4.3. Koszty

Koszty przyjęto w oparciu o wyniki modelu ekonomicznego (koszty niezdyskontowane) uwzględniając następujące kategorie kosztów [15]:

- T-DXd bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Triflurydyna/typiracyl,
- Ramucyrumab + paklitaksel,
- Diagnostyki w programie lekowym (PL) i podania leków (w ramach PL i chemioterapii).

Dla pacjentów włączonych do leczenia w pierwszym oraz drugim roku analizy naliczono średnie koszty odpowiadające rocznemu horyzontowi czasowemu analizy ekonomicznej. Dodatkowo, pacjentom włączonym do leczenia w pierwszym roku analizy naliczono w drugim roku średnie koszty związane z drugim rokiem leczenia w modelu ekonomicznym. Koszty zaczerpnięte z modelu ekonomicznego odpowiadają kosztom dla „uśrednionego” pacjenta, dlatego przyjęcie tych kosztów umożliwia odzwierciedlenie średniego czasu, przez jaki pacjent

był leczony do momentu zakończenia terapii z dowolnej przyczyny. W poniższej tabeli przedstawiono wartości kosztów dla rocznego i dwuletniego horyzontu czasowego analiz ekonomicznej.

Tabela 15. Koszty zaczerpnięte z modelu ekonomicznego [15]

Linia leczenia	Terapia	Koszty leków		Koszty diagnostyki i podania leków w PL i CHT*
		Z RSS	Bez RSS	
Horyzont: 1-roczny				
2. linia	T-DXd	██████	██████	██████
	RAM+PAKL	██████		██████
3. linia	T-DXd	██████	██████	██████
	T/T	██████		██████
Horyzont: 2-letni				
2. linia	T-DXd	██████	██████	██████
	RAM+PAKL	██████		██████
3. linia	T-DXd	██████	██████	██████
	T/T	██████		██████

*suma koszty podania leków (kategoria kosztów w modelu: „Drug administration”) oraz kosztów diagnostyki w programie lekowym (kategoria „Disease management” z pominięciem kosztów związanych z monitorowaniem po zakończeniu leczenia aktywnego)
 CHT – chemioterapia; PL – program lekowy; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

W oparciu o powyższe dane z modelu ekonomicznego (Tabela 15) oszacowano koszty w pierwszym oraz w kolejnym roku leczenia (różnicy pomiędzy wynikami dla 2-letniego i 1-rocznego horyzontu), wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 16)

Tabela 16. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet (Tabela 15)

Linia leczenia	Terapia	Koszty leków		Koszty diagnostyki i podania leków w PL i CHT
		Z RSS	Bez RSS	
1. rok leczenia				
2. linia	T-DXd	■	■	■
	RAM+PAKL	■		■
3. linia	T-DXd	■	■	■
	T/T	■		■
2. rok leczenia				
2. linia	T-DXd	■	■	■
	RAM+PAKL	■		■
3. linia	T-DXd	■	■	■
	T/T	■		■

4.4. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych. Przyjęto, że kluczowym parametrem wpływającym na wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia T-DXd jest częstość zastosowania kolejnych linii leczenia przez pacjentów stosujących w pierwszej linii leczenie anty-HER2.

Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w rozdziale 4.1, w scenariuszu minimalnym przyjęto proporcje pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii na podstawie dostępnych danych polskich (Tabela 9), tj. 32,1% pacjentów leczonych w 2. linii oraz 4,7% w 3. linii. W scenariuszu minimalnym trastuzumab derukstekan będzie stosowany u ■ pacjentów w kolejnych dwóch latach od rozpoczęcia refundacji (■).

Natomiast realizacja założeń scenariusza maksymalnego zakłada kontynuację leczenia w 2. linii przez 42,5% pacjentów a w 3. linii przez 18,9% chorych (Tabela 10). Skutkować to będzie objęciem leczeniem T-DXd ■ pacjentów w I, jak i w II roku refundacji (■).

Poza wynikami analizy scenariuszy skrajnych, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Przy zmianie poszczególnych parametrów założono, że pozostałe parametry pozostają na poziomie z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17. Zestawienie parametrów zmiennych wraz z opisem

Parametr	Wartość parametru		Opis zmienności parametru
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwość	
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	Oszacowanie minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów, kwalifikującej się do zastosowania T-DXd oparto o alternatywne proporcje pacjentów kontynuujących leczenie w 2. i 3. linii leczenia (Tabela 10)
Scenariusz maksymalny		[REDACTED]	
Status HER-2+ - min	13,4%	12%	Przyjęto minimalną i maksymalną wartość z publikacji Dijksterhuis 2020 [10], 12% dla GC, natomiast 16% dla GEJC (Tabela 4)
Status HER-2+ - max		16%	
Liczba pacjentów (% kontynuujących) - Luna 2024 [13] (dane z lat 2011-2021)	2. linia - 32,0% 3. linia - 10,5%	2. linia - 32,8% 3. linia - 10,2%	Przyjęto wartość dla przedziału czasowego 2011-2021 [13], a w analizie podstawowej zastosowano dane z okresu 2016-2021
Utrzymanie się zapadalności GC na poziomie z 2024 r.	[REDACTED]	[REDACTED]	Wg prognoz zapadalność na GC maleje, natomiast w ramach analizy wrażliwości założono utrzymanie się zapadalności na poziomie z roku 2024 r. (ostatni rok na jaki KRN wykonał prognozę zapadalności) [8] (Tabela 2)
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych na HER2-dodatni GC/GEJC (Le 2020 [14])	[REDACTED]	[REDACTED]	W ramach analizy wrażliwości rozważono odsetek pacjentów diagnozowanych w kierunku statusu HER2 na podstawie badania Le 2020 [14] w którym 2 174 z 3 291 było poddanych diagnozie.

5. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano przyjmując następujące założenia:

- Liczbę pacjentów z populacji docelowej w 2024 r. przy założeniu odsetków leczenia w poszczególnych liniach na podstawie założeń przyjętych w analizie podstawowej (Tabela 18);
- Koszty leków aktualnie stosowanych w leczeniu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (ramucyrumab+paklitaksel, triflurydyna/typiracyl) oraz koszty związane z realizacją programu lekowego (Tabela 16, dane dla 1. roku).

Tabela 18. Aktualna liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku

Parametr		Odsetek	Liczba pacjentów	Referencje
			2024	
Aktualna liczba pacjentów	2. linia	32,0%	■	Tabela 8 Tabela 10
	3. linia	10,5%	■	
	Suma			■

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do wartości całkowitych (liczba pacjentów), natomiast w kalkulacjach wykorzystano wartości niezaokrąglone

Z przeprowadzonych oszacowań (Tabela 19) aktualne roczne wydatki NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wynoszą 7,6 mln zł. Wydatki te nie obejmują kosztów refundacji produktu Enhertu, z uwagi na brak refundacji wnioskowanej technologii w tym wskazaniu.

Tabela 19. Aktualne roczne wydatki NFZ

Parametr	Stan aktualny (2024 r.)
Koszty leków	6 557 257 zł
Koszty diagnostyki i podania	1 056 101 zł
Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej	7 613 357 zł
w tym na refundację ceny wnioskowanej technologii	0 zł

6. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w postaci kosztów ponoszonych na całą kohortę pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia T-DXd w ramach programu lekowego B.58.

6.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy podstawowej obejmujące populację objętą danym schematem leczenia w ciągu roku, w zależności od przyjęcia realizacji wybranego scenariusza sytuacyjnego. Po uwzględnieniu udziałów w rynku (Tabela 14) oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 14) otrzymano:

- W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci w 2. linii leczenia będą leczeni wyłącznie RAM+PAKL, natomiast w trzeciej wszyscy pacjenci otrzymają terapię T/T. Leczenie T-DXd z uwagi na brak refundacji, nie będzie stosowane we wnioskowanej populacji.

W scenariuszu nowym terapię T-DXd będzie stosowało

Tabela 20. Liczebność populacji docelowej – wyniki analizy podstawowej

Scenariusz			I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący	2. linia	T-DXd	■	■
		RAM+PAKL	■	■
	3. linia	T-DXd	■	■
		T/T	■	■
	Łącznie		■	■
Scenariusz nowy	2. linia	T-DXd	■	■
		RAM+PAKL	■	■
	3. linia	T-DXd	■	■
		T/T	■	■
	Łącznie		■	■

W tabeli przedstawiono wartości zaokrąglone do dwóch miejsc po przecinku, w oszacowaniach przyjęto natomiast wartości niezaokrąglone.

T-DXd - Trastuzumab derukstekan, RAM+PAKL - Ramucyrumab + paklitaksel, T/T – Triflurydyna/typiracyl

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii T-DXd ze środków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych, prognozowane wydatki NFZ:

- przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą się o [REDACTED] w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji oraz [REDACTED] w drugim roku, w porównaniu ze scenariuszem istniejącym;
- bez uwzględnienia RSS wzrosną o 26,2 mln zł w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji oraz 32,2 mln zł w drugim roku.

Przewidywany wzrost wydatków wynika z wyższej skuteczności trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z komparatorami, przez co dochodzi do wydłużenia czasu leczenia pacjentów stosujących terapię z udziałem T-DXd, względem czasu leczenia pacjentów stosujących komparatory. Trastuzumab derukstekan pozwala wydłużyć zarówno życie pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, jak i czas bez progresji choroby, dlatego okres leczenia chorych uległ znacznemu wydłużeniu.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt T-DXd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt T-DXd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	26 194 110 zł	32 191 223 zł

RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T-DXd - Trastuzumab derukstekan

6.2. Wyniki analizy wrażliwości

Przy założeniu scenariusza minimalnego koszty inkrementalne ulegają obniżeniu o [REDACTED] (16% bez RSS) w I roku refundacji oraz [REDACTED] (15% bez RSS) w II roku refundacji. Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED] w II roku refundacji ([REDACTED] mniej niż w analizie podstawowej w I roku refundacji oraz o [REDACTED] mniej w II roku). W wariantcie bez uwzględnienia RSS, roczne koszty inkrementalne wynoszą 22,0 mln zł w I roku refundacji oraz 27,4 mln w II roku refundacji (4,2 mln zł mniej niż w analizie podstawowej w I roku refundacji oraz o 4,8 mln mniej w II roku).

Przy założeniu scenariusza maksymalnego w wariancie z RSS koszty inkrementalne wzrastają o [REDACTED], natomiast bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne rosną o ok. 46% w I i II roku. Uwzględniając instrument dzielenia ryzyka, koszty inkrementalne wynoszą [REDACTED] w I roku refundacji oraz [REDACTED] w II roku refundacji (około [REDACTED] i [REDACTED] więcej niż w analizie podstawowej w analizowanym horyzoncie czasowym). W wariancie bez uwzględnienia RSS, roczne koszty inkrementalne wynoszą 38,4 mln zł w I roku refundacji oraz 47,1 mln w II roku refundacji (12,2 mln zł i 14,9 mln zł więcej niż w analizie podstawowej odpowiednio w I i II roku).

Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów inkrementalnych przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Koszty inkrementalne		Różnica procentowa*	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Z uwzględnieniem RSS				
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HER2-dodatni - wartość min (12%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HER2-dodatni - wartość max (16%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejne linie leczenia (dane z lat 2011-2021)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapadalność na poziomie z 2024 r.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Diagnoza HER2+GC/GEJC - Le 2020	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS				
Analiza podstawowa	26 194 110 zł	32 191 223 zł	-	-
Scenariusz minimalny	22 013 058 zł	27 371 808 zł	-16,0%	-15,0%
Scenariusz maksymalny	38 376 135 zł	47 125 091 zł	46,5%	46,4%
HER2-dodatni - wartość min (12%)	23 515 540 zł	28 899 398 zł	-10,2%	-10,2%
HER2-dodatni - wartość max (16%)	31 354 054 zł	38 532 531 zł	19,7%	19,7%
Kolejne linie leczenia (dane z lat 2011-2021)	26 637 241 zł	32 745 653 zł	1,7%	1,7%
Zapadalność na poziomie z 2024 r.	26 297 816 zł	32 427 931 zł	0,4%	0,7%
Diagnoza HER2+GC/GEJC - Le 2020	25 593 285 zł	31 452 840 zł	-2,3%	-2,3%

7. Wpływ na udzielanie świadczeń zdrowotnych

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagana będzie zmiana zapisu załącznika do obwieszczenia MZ B.58, tj. programu lekowego Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16). Wprowadzenie refundacji leczenia trastuzumabem derukstekanem u pacjentów z GC/GEJC przyczyni się do zwiększenia liczby świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.58. Większa liczba świadczeń jest wynikiem wydłużenia czasu leczenia pacjentów stosujących terapię z udziałem T-DXd (terapia T-DXd pozwala wydłużyć zarówno życie pacjentów, jak i czas bez progresji choroby).

8. Aspekty etyczne i społeczne

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania leczenia produktem Enhertu® w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym, w ramach programu lekowego B.58.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty, poza standardowymi zmianami w Obwieszczeniu MZ oraz zarządzeniach Prezesa NFZ dotyczących sposobu realizacji świadczeń w ramach programów lekowych i chemioterapii.

Poprzez wprowadzenie finansowania terapii T-DXd w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszym leczeniu systemowym spodziewana jest poprawa jakości życia tych pacjentów i ich rodzin wynikająca ze wzrostu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wydłużenia całkowitego przeżycia.

Choroby onkologiczne, stanowią poważne wyzwanie i obciążenie zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i społeczeństwa (zwłaszcza opiekunów osób z chorobą nowotworową), a także pozostają jedną z najczęstszych przyczyną zgonów na całym świecie i w Polsce.

Należy zauważyć, że korzyści kliniczne związane z leczeniem skojarzeniem T-DXd wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego i związane są z poprawą wyników przeżycia pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka HER2-dodatnim.

Ponadto, 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)*”. Dlatego podmioty realizujące programy lekowe posiadają doświadczenie w stosowaniu trastuzumabu derukstekanu. Natomiast droga podania T-DXd, tj. wlewy dożylne, jest standardowym sposobem podania leków onkologicznych, dlatego nie będzie stanowić dodatkowego obciążenia dla świadczeniodawcy.

Wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne podsumowuje Tabela 23.

Tabela 23. Wyniki analizy aspektów etycznych i społecznych finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Kryterium	Ocena
Czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Nie. Dostęp do technologii lekowej obejmuje wszystkich pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?	Spodziewana jest wysoka korzyść dla wąskiej grupy chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	Nie, technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	Tak, brak aktualnie refundacji terapii celowanej dla pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego po niepowodzeniu leczenia systemowego. Obecnie refundowane technologie są mniej skuteczne niż terapie celowane
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne?	Nie
Czy pozytywna decyzja może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?	Tak, spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z wydłużenia całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od progresji choroby
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	Tak, rutynowo w Zarządzeniach Prezesa NFZ w związku ze zmianami w zapisie załącznika B.58 do obwieszczenia MZ w związku z wprowadzeniem nowego leku do programu lekowego
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	Tak jak w dotychczasowej praktyce klinicznej, poprzez standardowe zgody pacjenta na udział w programie lekowym i gromadzenie danych specyficznych dla przedmiotowego programu lekowego
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	Podobnie jak w przypadku innych technologii medycznych
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze postępowania?	Nie

9. Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych terapii trastuzumabem derukstekanem dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego zapewni dostęp do skutecznej technologii lekowej, chorym, którzy obecnie nie mają dostępu do terapii anty-HER po progresji choroby.

W wyniku realizacji scenariusza nowego, tj. refundacji produktu Enhertu®, wnioskowana technologia stosowana będzie [REDAKTOWANO] pacjentów rocznie w 2 kolejnych latach horyzontu czasowego. W obu latach horyzontu czasowego [REDAKTOWANO] pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji zostaną objęci leczeniem T-DXd w ramach programu lekowego B.58. Prognozowane roczne wydatki NFZ przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zwiększą się o [REDAKTOWANO] w I roku oraz o [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Ponadto należy zauważyć, że wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia jest niewielka i dobrze kontrolowana. Pacjenci rozpoczynający terapię preparatem Enhertu® muszą spełnić ściśle określone kryteria, w tym mieć potwierdzony HER2-dodatni rak żołądka lub rak połączenia żołądkowo-przelykowego oraz wcześniej przejść co najmniej jeden schemat leczenia systemowego. Dzięki tym wymaganiom płatnik publiczny ma możliwość dokładnej kontroli liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia terapią celowaną T-DXd. Takie podejście pozwala na lepsze zarządzanie ograniczonymi zasobami oraz skuteczniejsze kierowanie środków finansowych na terapie, które mogą przynieść realne korzyści kliniczne, jednocześnie zapewniając, że dostęp do innowacyjnych leków jest zgodny z obowiązującymi kryteriami klinicznymi i ekonomicznymi.

10. Załącznik – Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości

Tabela 24. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości – wydatki NFZ

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Wariant minimalny						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie					22 013 058 zł	27 371 808 zł
Wariant maksymalny						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie					38 376 135 zł	47 125 091 zł
HER2-dodatni - wartość minimum						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie					23 515 540 zł	28 899 398 zł
HER2-dodatni - wartość maksimum						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie					31 354 054 zł	38 532 531 zł
Kolejne linie leczenia (dane z lat 2011-2021)						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie					26 637 241 zł	32 745 653 zł
Utrzymanie się zapadalności GC na poziomie z 2024 r.						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
<i>Koszt T-DXd</i>						
Koszt podania						
Łącznie						

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T-DXd						
Koszt podania						
Łącznie					26 297 816 zł	32 427 931 zł
Diagnoza HER2+GC/GEJC - Le 2020						
Z uwzględnieniem RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T-DXd						
Koszt podania						
Łącznie						
Bez uwzględnienia RSS						
Koszt leków, w tym:						
Koszt T-DXd						
Koszt podania						
Łącznie					25 593 285 zł	31 452 840 zł

RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), T-DXd - Trastuzumab derukstekan, GC/GEJC – nowotwór żołądka / nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego

11. Bibliografia

1. 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. 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.
3. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
4. 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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. Rak żołądka. <https://chirurgia-onkologia.com.pl/leczenie-raka-zoladka/> (dostęp 14.08.2024)
6. Portal Statystyki NZF. Statystyki leki – programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 14.08.2024)
7. Korespondencja z Narodowym Funduszem Zdrowia nt. dostępu do danych publicznych. Lipiec 2024.
8. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (dostęp 12.09.2024)
9. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=18&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_1=1&race=8&age_range=1&advopt_precision=1&hdn_view=0#resultsRegion0 (dostęp 04.09.2024)
10. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, Beerepoot LV, van Voorthuizen T, Creemers GJ, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer*. 2020 Jul;23(4):579-590. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305095/pdf/10120_2020_Article_1039.pdf (dostęp 14.08.2024)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu®. Ostatnia aktualizacja 05.03.2024. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 05.09.2024)
12. Mapy potrzeb zdrowotnych. <https://basiw.mz.gov.pl/> (dostęp 04.09.2024).
13. Luna J, Picker N, Wilke T, Lutz M, Hess J, Mörtl B, Xiong Y, Götze TO. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany. *BMC Cancer*. 2024 Apr 13;24(1):462.
14. Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Maglinte GA, Abraham P, Patel D, Shangguan T, Chau I. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Mar;19(1):32-38.e3.
15. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Kraków 2024.

12. Spis tabel i wykresów

Tabela 1. Warunki refundacji produktu Enhertu®	8
Tabela 2. Prognoza zapadalności nowotworu C16 [8].....	12
Tabela 3. Prognoza zapadalności GC/GEJC – lata 2025-2027 (Wykres 1)	13
Tabela 4. HER2-dodatni GC/GEJC [8]	14
Tabela 5. Populacja GC/GEJC spełniająca kryteria kwalifikacji do leczenia trastuzumabem w 2023 r.	14
Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych trastuzumabem w latach 2019-2023 [7,7].....	14
Tabela 7. Odsetek pacjentów zdiagnozowanych na HER2-dodatni GC/GEJC.....	15
Tabela 8. Oszacowanie populacji GC/GEJC leczonej trastuzumabem w latach 2024-2026	15
Tabela 9. Linie leczenia u pacjentów w programie B.58 [12]	15
Tabela 10. Kolejne linie leczenia pacjentów z zaawansowanym CG/GEJC	16
Tabela 11. Liczba pacjentów w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego GC/GEJC	16
Tabela 12. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny	17
Tabela 13. Liczebność populacji pacjentów HER2+ GC/GEJC – zestawienie	18
Tabela 14. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych.....	19
Tabela 15. Koszty zaczerpnięte z modelu ekonomicznego [15]	20
Tabela 16. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet (Tabela 15).....	21
Tabela 17. Zestawienie parametrów zmiennych wraz z opisem.....	22
Tabela 18. Aktualna liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	23
Tabela 19. Aktualne roczne wydatki NFZ	23
Tabela 20. Liczebność populacji docelowej – wyniki analizy podstawowej	24
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa	25
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości	26
Tabela 23. Wyniki analizy aspektów etycznych i społecznych finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego	29
Tabela 24. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości – wydatki NFZ.....	31
Wykres 1. Prognoza zapadalności – lata 2025-2026.....	13
Wykres 2. Liczebność populacji docelowej – osoby kwalifikujące się do leczenia trastuzumabem derukstekanem w ramach PL B.58	17