



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Vyloy (zolbetuksymab)**
w ramach programu lekowego
B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Analiza weryfikacyjna

DRe.423.1.7.2025

Data ukończenia: 12 grudnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm).

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|---|
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| AESI | zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (adverse event of special interest) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| AMSTAR | skala do oceny opracowań wtórnych (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) |
| ASR | wskaźnik standaryzowany wiekiem (age-standardized ratio) |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BIC | Kryterium informacyjne Bayesa (Bayesian Information Criterion) |
| BICR | niezależna, zaślepiena komisja (blinded independent central review) |
| BSA | Powierzchnia ciała (Body Surface Area) |
| CAPOX | Schemat chemioterapii opartej na kapecytabinie i oksaliplatynie |
| CD | cena detaliczna |
| CDA-AMC | Canadian Drug Agency |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CIS | cisplatyna |
| CLDN18.2 | Białko kładyna-18, wariant 2 (ang. <i>Claudina 18.2</i>) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| CPS | łączny wskaźnik pozytywny ekspresji PD-L1 (combined positive score) |
| CR | odpowiedź całkowita (complete response) |
| CrI | przedział wiarygodności (credible interval) |
| CHT | chemioterapia |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DCR | wskaźnik kontroli choroby (disease control rate) |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| DOR | czas trwania odpowiedzi (duration of response) |
| ECOG | skala sprawności wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (EuroQol 5D) |
| ESCC | płaskonabłonkowy rak przełyku |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ESMO-MCBS | skala ESMO do oceny korzyści klinicznych (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale) |

| | |
|-------------------|--|
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| FOLFIRI | schemat chemioterapii opartej na leukoworynie, fluorouracylu i irynotekanie |
| FOLFOX | schemat chemioterapii opartej na leukoworynie, fluorouracylu i oksaliplatynie |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GC | rak żołądka (Gastric Cancer) |
| GEJ, GEJC | rak połączenia żołądkowo-przełykowego (Gastroesophageal Junction Cancer) |
| GIST | Guz podścieliskowy przewodu pokarmowego (Gastrointestinal Stromal Tumor) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HER2 | Ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HRQoL | jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | analiza zgodna z intencją leczenia (Intention-to-treat) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750) |
| LSM | średnia najmniejszych kwadratów (Least squares mean) |
| LY | lata życia (life years) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIV | niwolumab |
| NMA | metaanaliza sieciowa (network meta-analysis) |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| ORR | ogólna odpowiedź na leczenie |
| OS | przeżycie całkowite (overall survival) |
| PD | progresja choroby (progressive disease) |
| PD-1 | receptor programowanej śmierci komórki 1 (Programmed death cel receptor 1) |
| PD-L1 | ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (Programmed Death-Ligand 1) |
| PEM | pembrolizumab |

| | |
|--|---|
| PF | brak progresji |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (progression free survival) |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (Population, Intervention, Comparator, Outcomes) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PL | Program Lekowy |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PR | częściowa odpowiedź (partial response) |
| PRISMA | diagram selekcji badań (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) |
| PSM | Technika czasu podzielonego (Partitioned Survival Model) |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RD | bezwzględna różnica ryzyka (risk difference) |
| RDI | względna intensywność dawki (ang. <i>Relative Dose Intensity</i>) |
| RECIST | kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) |
| RoB | ryzyko błędu systematycznego (Risk of bias) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | 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) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| RTH | radioterapia |
| RWD | dane z rzeczywistej praktyki (Real-world data) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SLR | przegląd systematyczny (Systematic literature review) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| TAP | wskaźnik dodatniego wyniku w obszarze guza (tumor area positivity) |
| TEAE | zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TIS | tislelizumab |
| TK | tomografia komputerowa |
| TNM | klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów |
| TPS | wskaźnik proporcji guza (tumor proportion score) |

| | |
|-------------------------------|--|
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| ZOLB | zolbetuksymab |

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Kluczowe informacje o wniosku | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 18 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 18 |
| 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 18 |
| 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 22 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 24 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 24 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 24 |
| 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 25 |
| 4.1.1.2. Ocena badań | 29 |
| 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników | 29 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 33 |
| 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności | 33 |
| 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 41 |
| 5. Ocena analizy ekonomicznej | 50 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 50 |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 50 |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu | 52 |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 54 |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej | 54 |
| 5.2.1.1. CUA | 54 |
| 5.2.1.2. CMA | 54 |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej | 55 |
| 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości | 56 |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 57 |
| 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej | 58 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji | 59 |
| 6. Ocena analizy wpływu na budżet | 62 |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet | 62 |
| 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy | 62 |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu | 62 |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet | 65 |
| 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej | 65 |
| 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości | 66 |
| 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 67 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6.3.1. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 68 |
| 6.3.2. | Obliczenia własne Agencji..... | 69 |
| 7. | Uwagi do zapisu programu lekowego | 70 |
| 8. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 71 |
| 9. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach..... | 73 |
| 10. | Źródła | 74 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.09.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1813.2025.14.DWI
PLR.4500.1814.2025.13.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Vyloy, Zolbetuximab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991558932,
 - Vyloy, Zolbetuximab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991566111

Wnioskowane wskazanie:

W ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Vyloy (zolbetuksymab), roztwór do wstrzykiwań:
 - 100 mg, 1 fiol.:
 - 300 mg, 1 fiol.:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandia

Wnioskodawca

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16 C

02-092 Warszawa

2. Kluczowe informacje o wniosku

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Oceniana interwencja zgodnie z proponowanym programem lekowym ma być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią (według schematu FOLFOX lub CAPOX) w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność klaudyny (CLDN) 18.2, definiowanej jako $\geq 75\%$ komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu), niezależnie od występującej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Vyloy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Vyloy

| Wariant | Opakowanie | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO [PLN] |
|---------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Bez RSS | 100 mg, 1 fiol. | ■ | ■ | ■ | ■ | Bezpłatnie |
| Z RSS | | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Bez RSS | 300 mg, 1 fiol. | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Z RSS | | ■ | ■ | ■ | ■ | |

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15), połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) lub żołądka (ICD-10: C16) to nowotwory złośliwe układu pokarmowego.

Rak żołądka

Nowotwór może rozwinąć się w każdej części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odzwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się w obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę. Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (adenocarcinoma). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2023 r. liczba zachorowań wyniosła 4 896 osób, w tym 2 974 mężczyzn i 1 922 kobiet. Łącznie w 2023 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło 4591 pacjentów.

Wycięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%.

Źródło: KRN 2023, Szczeklik 2021

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego

Połączenie przełykowo-żołądkowe (gastroesophageal junction – GEJ) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego. W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek. Powstały liczne definicje GEJ tworzone przez lekarzy klinicystów, radiologów i patologów. Należą do nich:

- definicja endoskopowa I – GEJ to miejsce, w którym kończy się nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku i zaczyna nabłonek cylindryczny żołądka – dokładne określenie tego punktu ma istotne znaczenie dla oceny endoskopowej przełyku Barretta;
- definicja endoskopowa II – górna granica fałdów żołądkowych – powszechnie stosowana definicja przez endoskopistów ze Stanów Zjednoczonych i Europy;

- definicja endoskopowa III – GEJ jest wyznaczone przez dolną granicę naczyń żylnych palisadowanych obecnych w błonie śluzowej i podśluzowej przełyku – definicja ta stosowana jest często w Japonii;
- definicja radiologiczna – GEJ stanowi rejon dolnego zwieracza przełyku;
- definicja morfologiczna – zazwyczaj ostra granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim przełyku a nabłonkiem gruczołowym wpustu żołądka;
- definicja anatomiczna nowotworów GEJ – klasyfikacja Siewerta-Stein – dzieli raki gruczołowe GEJ na typ I, tj. guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczołowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej GEJ, oraz typ III, tj. raki gruczołowe podwpustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej GEJ). Klasyfikacja Siewerta jest stosowana przez College of American Pathologists.

Raki gruczołowe połączenia przełykowo-żołądkowego to guzy przekraczające GEJ bez względu na to, gdzie znajduje się główna masa i epicentrum guza. Raki gruczołowe posadowione w całości powyżej GEJ traktowane są jako raki przełyku, raki umiejscowione w całości poniżej GEJ są rakami żołądka (zalecane obecnie określenie to „raki proksymalnej części żołądka”, nie należy stosować określenia „raki wpustu”).

Źródło: AWA OT.4231.68.2022

Klaudyna 18.2 stanowi nowy marker tkankowy w raku żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego. Jego ekspresja jest obserwowana zarówno w guzach HER2-dodatnich, jak i HER2-ujemnych oraz ulega nadekspresji u około 40% gruczolakoraków GC/GEJ. W dostępnej literaturze odsetek pacjentów CLDN18.2-dodatnich (ekspresja $\geq 75\%$) waha się od 24% do 44%.

Do określenia statusu ekspresji CLDN18.2 ma zastosowanie metoda immunohistochemiczna.

Zgodnie z ChPL leku Vyloy pacjenci kwalifikujący się do leczenia zolbetuksymabem powinni mieć guza CLDN18.2-dodatniego definiowanego jako $\geq 75\%$ komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowe CLDN18, co musi być potwierdzone za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (IVD) oznaczonego znakiem CE, przeznaczonego do tego rodzaju badań. Jeśli test IVD oznaczony znakiem CE nie jest dostępny, można również użyć innego zwalidowanego testu.

Źródło: APD wnioskodawcy, Peixoto 2024, Kubota 2023, Shitara 2024c, ChPL Vyloy

Liczebność wnioskowanej populacji

Według danych NFZ w latach 2021-2025 (dane dla 2025 r. pochodzą z okresu do 11.2025) liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C16 (nowotwór złośliwy żołądka) mieściła się w zakresie od 445 do 688 pacjentów. Liczbę pacjentów w latach 2021-2025 w oparciu o dane NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2 Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy żołądka (ICD-10: C16 wraz z podkodami) w okresie 2021 – 2025, u których sprawozdano dany kod [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 11.2025 r.)

| Kod wg ICD-10 | Rok | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
| C16 | 159 | 180 | 172 | 179 | 134 |
| C16.0 Wpust | 82 | 88 | 126 | 119 | 64 |
| C16.1 Dno żołądka | 10 | 6 | 14 | 7 | 6 |
| C16.2 Trzon żołądka | 69 | 65 | 77 | 87 | 47 |
| C16.3 Ujście odźwiernika | 12 | 14 | 20 | 9 | 6 |
| C16.4 Odźwiernik | 25 | 32 | 30 | 19 | 18 |
| C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone | 10 | 11 | 10 | 9 | 6 |
| C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone | 1 | 1 | 3 | 7 | 8 |
| C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka | 47 | 55 | 54 | 48 | 38 |
| C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone | 110 | 138 | 182 | 170 | 118 |
| suma | 525 | 590 | 688 | 654 | 445 |

Według danych NFZ w latach 2021-2024 liczba nowych przypadków z rozpoznaniem głównym i/lub współlistniejącym ICD-10: C16 mieściła się w zakresie od 435 do 577 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zapadalność wg danych NFZ – liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współlistniejącym ICD-10: C16 (lata 2021-2025) [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 11.2025 r.)

| Kod wg ICD-10 | Rok | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
| C16 Nowotwór złośliwy żołądka | 128 | 143 | 135 | 141 | 96 |
| C16.0 Wpust | 64 | 62 | 107 | 89 | 39 |
| C16.1 Dno żołądka | 8 | 6 | 14 | 7 | 5 |
| C16.2 Trzon żołądka | 61 | 53 | 70 | 73 | 38 |
| C16.3 Ujście odźwiernika | 11 | 13 | 15 | 5 | 5 |
| C16.4 Odźwiernik | 23 | 29 | 27 | 16 | 14 |
| C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone | 8 | 9 | 10 | 6 | 4 |
| C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone | 1 | 1 | 3 | 6 | 8 |
| C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka | 40 | 45 | 43 | 42 | 35 |
| C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone | 91 | 114 | 153 | 141 | 85 |
| suma | 435 | 475 | 577 | 526 | 329 |

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.58 w latach 2022-2025 w podziale na substancje czynne. W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.58 wyniosła łącznie (dla całego PL, niezależnie od substancji czynnej i linii leczenia) 1 601 osób.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.58 w latach 2022-2025 [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 11.2025)]

| Subst. czynna | 2022 | 2023 | 2024 | 2025* |
|-------------------------------|------|------|------|-------|
| Ipilumab | - | 11 | 65 | 59 |
| Niwolumab | 14 | 287 | 965 | 987 |
| Pembrolizumab | - | 100 | 165 | 129 |
| Ramucyrumab | 21 | 341 | 466 | 395 |
| Trifluridine/tipiracil | - | 54 | 168 | 101 |
| Trastuzumab | 233 | 104 | - | - |

*data odcięcia: 11.2025

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, obecna liczba chorych w Polsce z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2 i spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu wynosi ok. 1500 osób, z czego 20% stanowi odsetek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Dr n. med. Wiesław Bał, liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia zolbetuksymabem w ramach proponowanego programu lekowego B.58, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją szacuje na ok. 1000-1200 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.3.2025 GC; NCCN v.4.2025 GEJC, ESMO 2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Zolbetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny stanowi schemat preferowany w przypadku guzów CLDN18.2-dodatnich. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji. Zgodnie europejskimi zaleceniami ESMO

2024, ZOLB+CHT jest rekomendowanym schematem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, nieresekcyjnym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z guzem CLDN18.2-dodatnim (ekspresja $\geq 75\%$) i PD-L1-ujemnym [siła rekomendacji: I, A]. Zolbetuksymab jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C]. Zaznaczono, że optymalne leczenie pacjentów PD-L1 dodatnich, CLDN18.2 dodatnich nie jest znane, ponieważ w tym przypadku anty-PD-1 i anty-CLDN 18.2 nie były porównywane.

Obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego B.58 refundacji podlegają: niwolumab lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny, przy czym zapisy programu lekowego dla niwolumabu ograniczają jego zastosowanie do połączeń chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksalipłatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX.

Biorąc pod uwagę m.in. polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, dostępność zalecanych leków w Polsce i ich status refundacyjny w zakresie stosowania w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego, za komparatory dla zolbetuksymabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX, CAPOX) uwzględniono następujące interwencje:

- Chemioterapia standardowa (CHT) – schematy CAPOX lub FOLFOX,
- Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (NIV+CHT) – u pacjentów z PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 ,
- Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+CHT) – u pacjentów z PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (wyłącznie w GEJC).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 2 opinie ekspertów. Otrzymano również opinię od przedstawiciela Stowarzyszenia pacjentów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w swojej opinii wskazała na niską powszechność wykonywania testu nadekspresji CLDN18.2, jednocześnie podkreślając, że wprowadzenie ocenianej technologii może stworzyć szanse na bardziej selektywne i ukierunkowane leczenie w określonej grupie pacjentów, przynosząc tym samym lepszą odpowiedź na leczenie. Dodatkowo wg ekspert, w grupie chorych z nadekspresją CLDN18.2, z uwagi na korzystniejsze wyniki w zakresie OS i PFS dla tej grupy zasadne byłoby zastosowanie ZOLB+CHT w pierwszej linii, a dla pozostałych NIV+CHT, zgodnie z zapisami PL.

Dr n. med. Wiesław Bal w swojej opinii wskazał, że dostęp i możliwości diagnostyczne nie powinny stanowić wyzwania dla polskich ośrodków w zakresie przeprowadzania testów CLDN18.2. Ponadto, podkreślił, że grupa ok. 25% pacjentów z ekspresją CLDN18.2 ($>75\%$), u których występuje równocześnie ekspresja PD-L1 $>5\%$, nie przyczyni się do zwiększenia liczebności populacji docelowej (zakładając, że NIV/ZOLB jest stosowany w I linii), z kolei grupa ok. 25% pacjentów z PD-L1 $<5\%$, wykazująca ekspresję CLDN18.2 ($>75\%$), przyczyni się do zwiększenia liczebności populacji docelowej (zakładając, że NIV/ZOLB jest stosowany tylko raz w I linii). Zgodnie z opinią Eksperta w przypadku współwystępowania ekspresji CLDN18.2 i PD-L1 $>5\%$ leczenie w I linii będzie oparte na ZOLB lub NIV, a wybór będzie uzależniony od spodziewanych działań niepożądanych.

Z opinii Prezeski Polskiego Towarzystwa Stowarzyszenia Ruchu Onkologicznego PARS – p. Elżbiety Kozik, wynika, że największym problemem związanym ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia pacjentów z rakiem przełyku są trudności z odpowiednio wczesnym rozpoznaniem i diagnostyką. Pani Elżbieta Kozik w swojej opinii wskazuje również na obawy pacjentów przed sytuacją, w której kryteria umożliwiające skorzystanie z nowej technologii okażą się zbyt rygorystyczne, co mogłoby istotnie ograniczyć możliwość włączenia pacjentów do programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną zolbetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (ZOLB+CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (wg schematu FOLFOX lub CAPOX) względem chemioterapii podawanej łącznie z placebo (PLC+CHT) w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującego wysoką ekspresję CLDN18.2 – SPOTLIGHT i GLOW.

Wyniki metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (o 23%) w ramieniu zolbetuksymabu (ZOLB+CHT) względem pacjentów otrzymujących PLC+CHT. Mediana OS wyniosła 16,4 mies. w grupie interwencji i 13,7 mies. w grupie kontrolnej. W zakresie analizy

przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) raportowano, iż zastosowanie ZOLB+CHT związane było z IS redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 29%. Mediana PFS wyniosła 9,2 mies. i 8,2 mies. odpowiednio dla zolbetuksymabu i grupy kontrolnej.

W odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie, wyniki analizy końcowej dla mediany obserwacji wynoszącej łącznie 32,7 mies. wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz niższą szansę progresji w grupie ZOLB+CHT względem osób leczonych PLC+CHT. Nie odnotowano różnic IS dla wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz stabilizacji choroby.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań RCT porównujących efektywność kliniczną ZOLB+CHT (CAPOX, FOLFOX) względem niwolumabu (NIV+CHT) oraz pembrolizumabu (PEM+CHT) w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo–przełykowego.

Na potrzeby porównania pośredniego, w wyniku przeglądu przeprowadzonego dla NIV oraz PEM, do analizy włączono 2 RCT, w tym badanie Checkmate 649 dla porównania NIV+CHT vs. CHT oraz KEYNOTE-859 dla PEM+CHT vs. PLC+CHT.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na

Ponadto, przeprowadzona metaanaliza sieciowa raportuje różnic w zakresie jakości życia

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych odnaleziono 4 przeglądy systematyczne: *Liu 2022*, *Liang 2023*, *de Moraes 2024*, *Zhang 2024*. Wnioski płynące z analizowanych przeglądów są zgodne z wynikami przedstawionymi w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wykazano, że zastosowanie terapii ZOLB+CHT jest związane z statystycznie istotną poprawą OS i PFS względem CHT oraz barakiem istotnych różnic pomiędzy niwolumabem/pembrolizumabem + chemioterapią w zakresie powyższych punktów końcowych.

Wyniki oceny efektywności praktycznej dla produktu leczniczego Vyloy raportowane w ramach badań typu real-world (Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, ILUSTRO) raportują wydłużenia mediany PFS oraz uzyskania wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie ORR przy braku pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem. W ramach wniosków badania Narita 2025 wskazano, że leczenie ZOLB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było terapią dobrze tolerowaną, a zastosowanie odpowiedniego protokołu zarządzania toksycznością żołądkowo-jelitową skutecznie zmniejszyła częstość występowania wymiotów/nudności wpływając na poprawę profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku. W badaniu Yamamoto 2025, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa zastosowania terapii ZOLB+CHT wskazują się, że w populacji pacjentów otrzymujących ZOLB+CHT obserwowano wczesne, przemijające zapalenie błony śluzowej żołądka.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ZOLB+CHT z NIV+CHT i PEM+CHT. Dodatkowo, w badaniach SPOTLIGHT i GLOW nie raportowano odrębnych wyników dla porównania ZOLB+CHT vs CHT w zależności od poziomu ekspresji CPS, w tym dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS < 5, czyli podgrupy, dla której chemioterapia stanowi obecnie podstawową opcję terapeutyczną.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematów z NIV i PEM oparto na wynikach nieopublikowanej metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Przy czym, wyniki raportowane w ramach powyższego porównania obarczone są niepewnością wynikającą m.in z różnic w kryteriach kwalifikacji, pierwotnej lokalizacji choroby, pochodzeniu etnicznym pacjentów, czasie obserwacji oraz późniejszych terapiach przeciwnowotworowych. Jednocześnie należy dodać, że materiały źródłowe dla NMA nie zostały udostępnione przez wnioskodawcę, co uniemożliwiło weryfikację raportowanych wyników porównania pośredniego.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wskazują, że grupie leczonej ZOLB+CHT w porównaniu do grupy leczonej CHT odnotowano brak istotnych różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (TEAE) oraz ciężkich TEA. Istotnie statystycznie częściej w grupie

interwencji występowały zdarzenia [redacted] oraz [redacted] [redacted] oraz TEAE ≥ 3 stopnia. Podczas najdłuższego okresu obserwacji nie zidentyfikowano danych dotyczących częstości występowania TRAEs ≥ 3 stopnia. Przy czym, w pierwszej analizie pośredniej raportowano IS większą częstość TRAE ≥ 3 stopnia w grupie ZOLB+CHT.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, w grupie ZOLB+CHT istotnie statystycznie częściej względem PLC+CHT rejestrowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, neutropenia i astenia. W zakresie występowania biegunki, obwodowej neuropatii czuciowej, anemii, zmniejszonej liczby neutrofilii, zmęczenia, bólu brzucha, nadciśnienia tętniczego, zmniejszonej liczby płytek krwi oraz hypokalemii nie odnotowano IS różnic między analizowanymi interwencjami.

U chorych przyjmujących ZOLB+CHT

Dla schematu ZOLB+CHT [redacted]

Wnioski płynące z opublikowanych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę z zakresu analizy bezpieczeństwa. Terapia ZOLB+CHT wiązała się z istotnie większą częstością wystąpienia niż CHT: AEs ≥ 3 stopnia, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych tj.: nudności (ogółem, ≥ 3 stopnia), wymiotów (ogółem, ≥ 3 stopnia), neutropenii (ogółem, ≥ 3 stopnia), utraty masy ciała (≥ 3 stopnia), zmniejszonego apetytu (ogółem, ≥ 3 stopnia) i obrzęków obwodowych (ogółem).

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania ZOLB+CHT vs CHT, ZOLB+CHT vs NIV+CHT oraz ZOLB+CHT vs PEM+CHT oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT oraz ZOLB+CHT vs PEM+CHT.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ZOLB+CHT w miejsce CHT, NIV+CHT oraz PEM+CHT jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZOLB+CHT vs CHT wynosił [redacted] dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT wynosił [redacted] oraz dla porównania ZOLB+CHT vs PEM+CHT wynosił [redacted] w wariancie z RSS. Oszacowanie wartości ICUR znajdują się powyżej progu dla wszystkich przeprowadzonych porównań.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wskazują, iż oszacowana różnica w kosztach sumarycznych pomiędzy ZOLB+CHT oraz NIV+CHT przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted] a pomiędzy ZOLB+CHT oraz PEM+CHT przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted].

Przeprowadzona analiza probabilistyczna w perspektywie płatnika publicznego dla porównania ZOLB+CHT vs CHT wykazała, że prawdopodobieństwo, iż interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted], dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS, z kolei dla porównania ZOLB+CHT vs PEM+CHT wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest zastosowanie przez wnioskodawcę w analizie podstawowej współczynnika korekcyjnego wartości QALY, uwzględniającego zmiany jakości życia wynikające z poziomu ciężkości przebiegu choroby, którego stosowanie nie jest ugruntowane w polskich wytycznych oceny technologii medycznych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną ze względu na proponowany sposób finansowania (w ramach programu lekowego), w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji zolbetuksambu we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie opinii eksperckich założono, że pacjenci leczeni są głównie chemioterapią (CAPOX lub FOLFOX) oraz aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi w ramach PL.B.58, tj. pembrolizumabem oraz niwolumabem w skojarzeniu z CAPOX lub FOLFOX.

W scenariuszu nowym założono finansowanie zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią ze środków publicznych dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Liczebność populacji w scenariuszu nowym, stosującej produkt leczniczy Vyloy w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX lub CAPOX) oszacowano na [redacted] pacjentów odpowiednio w I. i II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Vyloy w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi [redacted] wydatków płatnika o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 21,6 mln PLN i ok. 36,3 mln PLN odpowiednio w I. roku i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano 8 alternatywnych scenariuszy.

Z perspektywy NFZ największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika w I roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS ma wariant uwzględniający [redacted] ([redacted] w 1. i 2. roku refundacji), generując odpowiednio [redacted] wydatków inkrementalnych [redacted] oraz [redacted] względem analizy podstawowej. %

Z kolei, największy wpływ na [redacted] wydatków płatnika ma wariant uwzględniający [redacted], generując [redacted] względem analizy podstawowej w wariancie z RSS oraz [redacted] bez RSS, odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Ze względu na [redacted] przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnienie [redacted] skutkuje [redacted] kosztów inkrementalnych [redacted] vs. analiza podstawowa w wariancie z uwzględnieniem RSS w I. i II. roku analizy oraz [redacted] vs. analiza podstawowa w wariancie z RSS w przypadku uwzględnienia [redacted]

Głównym ograniczeniem wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Oszacowania oparto głównie na odpowiedzi ankietowanych przez Wnioskodawcę ekspertów, bez wykorzystania alternatywnych źródeł danych, co wiąże się z istotną niepewnością. Eksperci ankietowani przez Agencję wskazali [redacted] liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Ponadto zakres aktualnie stosowanych schematów chemioterapii w analizowanej populacji wskazany w jednej z opinii eksperckich różnił się od tego przyjętego w analizie Wnioskodawcy. Wskazano szerszy zakres schematów, przy jednoczesnym braku uwzględnienia schematu FOLFOX, co może wskazywać na niedoszacowanie populacji i niepełnego odzwierciedlenia aktualnej praktyki klinicznej do niedoszacowania populacji i niepełnego odzwierciedlenia aktualnej praktyki klinicznej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przesłanej opinii dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, zgłosił uwagi do zapisów programu lekowego w części szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia, wskazując, na nieprecyzyjność zapisu dot. wcześniejszego stosowania immunoterapii i wykluczenia ponownego jej wykorzystania. *Powszechnie przyjmuje się za immunoterapię stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych więc teoretycznie zastosowanie zolbetuximabu po nivo/ipi/pembro zastosowanych np. w adjuwancie byłoby możliwe (aktualnie nie ma takiego leczenia).*

Dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego.

Analitycy Agencji nie zgłaszają dodatkowych uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje w tym 1 pozytywna, 1 pozytywną warunkowo oraz 1 negatywną oraz rekomendację G-BA 2025 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku.

W rekomendacjach pozytywnych HAS 2025 a także pozytywnej warunkowo CDA 2025 wskazano, że stosowanie zolbetuksymabu związane jest z wydłużeniem przeżycia całkowitego, a także z wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kludyny 18.2.

Dodatkowo Kanadyjska Agencja CDA podkreśla, że nie ma klinicznego uzasadnienia dla wysokich kosztów terapii i warunkiem pozytywnej decyzji o refundacji jest obniżenie kosztu stosowania leku Vyloy do poziomu nieprzekraczającego kosztu stosowania NIWO + CHT czy PEM + CHT. Z kolei francuska Agencja HAS dodaje, że stosowanie zolbetuksymabu nie ma wpływu na poprawę jakości życia pacjentów w omawianym wskazaniu.

W negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2025) zwrócono uwagę na fakt, iż zolbetuksymab + CHT może być mniej skuteczny niż NIWO+CHT czy PEM + CHT w populacji pacjentów kwalifikujących się do ww. leczenia. Ponadto wskazano, że pomimo ciężkiego przebiegu choroby koszty związane z zastosowaniem ZOL + CHT w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przekraczają założony przez NICE próg wydatków z NHS.

Nie odnaleziono holenderskiej rekomendacji refundacyjnej niemniej zgodnie z informacją od wnioskodawcy lek *Vyloy (zolbetuksymab) we wnioskowanym wskazaniu był oceniany w ramach dodatkowego mechanizmu finansowania tzw. „śluzy”, jednak z powodu krótszego czasu leczenia niż początkowo szacowano, nie spełnił kryteriów i nie znalazł się na ogłoszonej liście leków obejmującej pierwsze półrocze 2025 r.*

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Vyloy, zolbetuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991558932, Vyloy, zolbetuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05909991566111 |
| Kod ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX31 |
| Droga podania | Podanie dożylnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Zolbetuksymab to chimeryczne (mysie/ludzkie IgG1) przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce ścisłego połączenia CLDN18.2. Dane niekliniczne sugerują, że zolbetuksymab wiąże się selektywnie z liniami komórek transfekowanymi CLDN18.2 lub wykazującymi endogenną ekspresję CLDN18.2. Zolbetuksymab zmniejsza ilość komórek wykazujących obecność CLDN18.2 poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oraz cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Wykazano, że cytotoksyczne produkty lecznicze zwiększają ekspresję CLDN18.2 na ludzkich komórkach nowotworowych oraz poprawiają indukowane przez zolbetuksymab aktywności ADCC oraz CDC. |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Pierwsza linia leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2 (CLDN18.2) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego |
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2024 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/24/1856/001; EU/1/24/1856/002; EU/1/24/1856/003 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) wykazującym obecność kładyny (CLDN) 18.2. |
| Status leku sierocego | Komisja Europejska przyznała zolbetuksymabowi status leku sierocego w leczeniu gruczolaka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego 26 listopada 2010 r. |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Źródło: ChPL Vyloy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
 - Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/>;
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),

- International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google oraz Google Scholar.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.10.2025 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw onkologicznych, opublikowane od 2024 roku (zolbetuksymab został dopuszczony do stosowania w ocenianym wskazaniu przez EMA w wrześniu 2024 roku³). Ponadto zdecydowano się uwzględnić najnowsze odnalezione polskie zalecenia (Konsensus Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka z 2022 roku) oraz wytyczne europejskie ESMO z 2022 roku, do których odwołują się aktualizacje ESMO z 2024 i 2025 roku.

Łącznie uwzględniono 9 dokumentów wytycznych dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GC/GEJC): polską edycję wytycznych NCCN 3.2025 GEJC Poland, polskie PGBRŻ 2022, europejskie: ESMO 2022/2024/2025, niemieckie DGHO 2025 GC i DGHO 2024 GEJC oraz amerykańskie NCCN 3.2025 GC i NCCN 4.2025 GEJC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji produktu Vyloy w ocenianym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.3.2025 GC; NCCN v.4.2025 GEJC, ESMO 2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolaka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji.

W odniesieniu do diagnostyki, najnowsze wytyczne NCCN z 2025 roku, w tym polska edycja, zalecają ocenę ekspresji HER2, PD-L1, CLDN18.2 i MMR przy użyciu IHC, natomiast ocenę MSI przy użyciu PCR lub NGS. Wstępna ocena biomarkerów najczęściej opiera się na metodach immunohistochemicznych, fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ*, czy celowanej reakcji łańcuchowej polimerazy. Wytyczne NCCN 2025 rekomendują przeprowadzenie testu potwierdzającego ekspresję receptora HER2, PD-L1, a także CLDN18.2 u wszystkich pacjentów z gruczolakiem G/GEJ, jeśli udokumentowana lub podejrzewana jest choroba zaawansowana/przerzutowa.

Zastosowanie ZOLB+CHT (FOLFOX/CAPOX) jest wymieniane w wytycznych NCCN 2025 jako preferowana opcja leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym, HER2-ujemnym oraz CLDN.18.2-dodatnim rakiem żołądka (kategoria 1) lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego (kategoria 1) lub gruczolakiem przełyku (kategoria 2A).

Zgodnie europejskimi zaleceniami ESMO 2024, ZOLB+CHT jest rekomendowanym schematem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, nieresekcyjnym HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z guzem CLDN18.2-dodatnim (ekspresja $\geq 75\%$) i PD-L1-ujemnym [siła rekomendacji: I, A]. Zolbetuksymab jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C]. Dodanie jednego z zatwierdzonych ICIs dla tego wskazania jest ważną alternatywą. Zaznaczono, że optymalne leczenie pacjentów PD-L1 dodatnich, CLDN18.2 dodatnich nie jest znane, ponieważ w tym przypadku anty-PD-1 i anty-CLDN 18.2 nie były porównywane.

Wytyczne DGHO z 2025 r. zalecają, aby u chorych HER2-ujemnych stosować skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny przy PD-L1 CPS ≥ 1 lub niwolumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny przy PD-L1 CPS ≥ 5 lub tislelizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny przy PD-L1 TAP $\geq 5\%$. Schemat ZOLB+CHT jest zalecany u pacjentów wykazujących obecność kładyny 18.2 (ekspresja $\geq 75\%$).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

³Produkt leczniczy Vyloy jest nowym lekiem ukierunkowanym molekularnie, który w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny został w ubiegłym roku dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej (19.09.2024 r.) oraz Stanach Zjednoczonych (18.10.2024 r.).

Tabela 6 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| Wytyczne polskie | |
| PGBRŻ 2022 (Polska) | <p>W wytycznych przedstawiono polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka. <u>Nie odniesiono się do terapii zolbetuskymabem*</u>. Zalecenia w przypadku pacjentów w stanie zaawansowanym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U każdego chorego z zaawansowanym rakiem żołądka należy rozważyć wskazania do leczenia skojarzonego w ramach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów. ▪ U pacjentów z zaawansowanym, miejscowo nieresekcyjnym guzem, ale bez obecnych przerzutów odległych, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukcyjnej, a po jej ukończeniu ponownie rozważyć wskazania do zabiegu resekcyjnego. ▪ U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka zaleca się stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny. ▪ Dopuszcza się wykonywanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u wybranych chorych w stopniu IV zaawansowania, preferencyjnie w ramach badań klinicznych. ▪ U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny. <p><i>Brak wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p> |
| Wytyczne międzynarodowe | |
| NCCN 3.2025 GC / NCCN 4.2025 GEJC / NCCN 3.2025 GEJC Poland (USA) | <p>Preferowane schematy w I linii leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab dla PD-L1 CPS ≥ 1 (najwyższa kategoria 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab dla PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna (kat 2A); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna (kat 2A); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuximab w przypadku dodatniego wyniku testu CLDN18.2 (kategoria 1). <p>W wytycznych wskazano, iż oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na jej niższą toksyczność. Jako terapie „przydatne w pewnych okolicznościach” w przypadku nowotworów z fuzją genu NTRK wymieniane są także: entrekty nib, larotrekty nib lub repotrekty nib (kategoria 2B).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej; Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników; Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem);</p> |
| ESMO 2022 GC (update 2024) ESMO 2025 GEJC (Europa) | <p>Zalecenia ESMO dla pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym nieresekcyjnym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego - pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii standardowej (CHT) w postaci skojarzenia związków platyny (oksalipiatyna lub cisplatyna) z fluoropirymidyną (dożylnie 5-fluorouracyl lub doustna kapecytabina lub doustny S-1) [siła rekomendacji: I, A]. • Oksaliplatyna jest preferowana, szczególnie u starszych pacjentów. Irinotecan-5-FU może być uważany za alternatywną opcję dla pacjentów, którzy nie tolerują związków platyny lub dla pacjentów, u których nastąpiła progresja wkrótce po adjuwantowa terapii opartej na platynie. <p><u>Pierwsza linia leczenia oraz PD-L1 dodatni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab+CHT z PD-L1 CPS ≥ 5 jest rekomendowany dla pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego [wynik ESMO-MCBS: 4] w oparciu o wyniki badania CheckMate 6491 [siła rekomendacji: I, A]. |

| Organizacja , rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Dla PD-L1 CPS 1-4 należy rozważyć zastosowanie NIV+CHT (FDA bez ograniczenia PD-L1 CPS, EMA zatwierdza dla PD-L1 CPS ≥ 5). Wyższe poziomy ekspresji PD-L1 są związane z wyższą skutecznością. CPS 1-4 wiąże się z graniczną skutecznością. • Pembrolizumab+CHT z PD-L1 CPS ≥ 1 jest rekomendowany dla pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego [wynik ESMO-MCBS: 4] w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-8592 [siła rekomendacji: I, B]. • Dla PD-L1 CPS 1-9 należy rozważyć zastosowanie PEMB+CHT (FDA: bez ograniczenia PD-L1 CPS; EMA dla GC/GEJC z PD-L1 CPS ≥ 1 i dla gruczolakoraka przełyku z CPS ≥ 10). Wyższe poziomy ekspresji PD-L1 są związane z wyższą skutecznością. • Pembrolizumab+CHT w leczeniu gruczolakoraka przełyku należy rozważyć u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 [wynik ESMO-MCBS: 4] na podstawie wyników badania KEYNOTE-5906 [siła rekomendacji: II, C]. <p><u>Pierwsza linia leczenia, CLDN18.2-dodatni (ekspresja $\geq 75\%$):</u></p> <p>Zolbetuksymab+CHT jest rekomendowany u pacjentów z nowotworami HER2-ujemnymi i PD-L1-ujemnymi [ESMO-MCBS: 2] w pierwszej linii leczenia choroby przerzutowej [siła rekomendacji: I, A].</p> <p>ZOLB jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C]. Dodanie jednego z zatwierdzonych ICIs dla tego wskazania jest ważną alternatywą. Optymalne leczenie pacjentów PD-L1 dodatnich, CLDN18.2 dodatnich nie jest znane, ponieważ w tym przypadku anty-PD-1 i anty-CLD 18.2 nie były porównywane.</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia z wysokim poziomem dMMR/MSI:</u></p> <p>Analizy danych pochodzących z subpopulacji badań RCT dla pierwszej linii (tj. CheckMate 649, KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859) konsekwentnie wykazują dużą korzyść, jeśli inhibitory PD-1 ICIs [siła rekomendacji: II, A] są stosowane w pierwszej linii raka żołądka z wysokim poziomem dMMR/MSI, w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego (wykazane również w oparciu o analizy zbiorcze Chao, 2021; Yoon, 2022). Kwestią otwartą pozostaje czy należy łączyć CHT z inhibitorami PD-1 lub PD-1 ICIs, czy też należy podawać je samodzielnie. Jeśli potrzebna jest szybka odpowiedź ze względu na duże obciążenie objawami, zajęcie ważnych narządów itp., należy rozważyć początkową fazę terapii skojarzonej. Dane dotyczące PFS, ale nie OS, były zwykle lepsze w przypadku kombinacji CHT w porównaniu z samym PD-1 ICI (Chao, 2021).</p> <p><i>Jakość dowodów</i></p> <p>I Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</p> <p>II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</p> <p>III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | <p>IV Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</p> <p>V Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p><i>Siła zalecenia</i></p> <p>A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</p> <p>B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p> <p>C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</p> <p>D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p> <p>E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p> |
| <p>DGHO 2024 GC</p> <p>DHGO 2024 GEJC</p> <p>(Niemcy)</p> | <p>Wytyczne dot. terapii pierwszej linii w stadium IV</p> <p>W stadium IV celem terapii zazwyczaj nie jest leczenie radykalne. Najważniejszym priorytetem jest ogólnoustrojowa farmakoterapia, która może być uzupełniona w indywidualnych przypadkach o lokalne metody terapeutyczne. Aktywna kontrola objawów i leczenie wspomagające, takie jak doradztwo żywieniowe, wsparcie psychospołeczne oraz opieka paliatywna, stanowią integralną część leczenia. Rokowanie pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym (ujętych tu łącznie jako „zaawansowany”) rakiem żołądka jest niekorzystne. Badania oceniające skuteczność chemioterapii wykazały medianę przeżycia krótszą niż jeden rok. Istnieją jednak dowody na to, że chemioterapia może wydłużyć przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w porównaniu do samego leczenia wspomagającego (BSC) oraz utrzymać jakość życia przez dłuższy czas. Długoterminowe wskaźniki przeżycia znacząco poprawiły się dzięki wprowadzeniu terapii celowanych na HER2 i Claudin18.2 oraz inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (immunoterapii).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia <ul style="list-style-type: none"> ○ Standardem leczenia I linii zaawansowanego raka żołądka jest podwójna chemioterapia: związek platyny + fluoropirymidyna. Oksaliplatyna i cisplatyna mają podobną skuteczność, ale oksaliplatyna jest lepiej tolerowana (szczególnie u osób >65 r.ż.). Fluoropirymidyny można podawać dożylnie (5-FU) lub doustnie (kapecytabina, S-1). Kapecytabina i S-1 są równoważne z 5-FU. 5-FU preferowany przy dysfagii. U osób starszych zaleca się dawki 60–80% standardowych. ○ Dodanie docetakselu do schematu (DCF) poprawiło odpowiedź i przeżycie w badaniu III fazy, ale zwiększyło toksyczność. Zmodyfikowane schematy (np. T-FOX / mFLOT) pokazują korzystniejsze wyniki w niektórych badaniach (wydłużenie przeżycia o 3 miesiące), ale z większą toksycznością – zwłaszcza u osób >65 r.ż. Dlatego schemat potrójny (FLOT/mFLOT) nie jest ogólnym standardem, ale może być rozważany indywidualnie. ○ Schemat irynotekan–5-FU ma podobną skuteczność do schematów opartych na cisplatynie i może być alternatywą, choć brak mu rejestracji w UE. <p>Rak żołądka HER2-ujemny – rekomendacje zawarte w przedstawionym w publikacji algorytmie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 • Pembrolizumab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1; • Tislelizumab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 TAP $\geq 5\%$ • Zolbetuksymab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją kładyny 18.2 <p><i>Brak wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p> |

*wytyczne zostały wydane przed rejestracją zolbetuksymabu we wnioskowanym wskazaniu

ChT – chemioterapia; S-1 – doustna fluoropirymidyna (ang. oral fluoropyrimidine), oparta na biochemicznej modulacji 5-fluorouracylu (5-FU); CPS – ekspresję białka PD-L1 w gruczolakoraku żołądka lub GEJ określa się za pomocą Combined Positive Score (CPS), czyli liczby komórek barwiących PD-L1 (komórek nowotworowych, limfocytów, makrofagów) podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych, pomnożoną o 100 (ang. combined positive score); GEJC – połączenie żołądkowo-przełykowe (ang. the gastroesophageal junction); PGBRZ – Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network;

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Spójność w analizach | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena Agencji |
|--|----------------------|---|---------------|
| Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny | TAK | (...) Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2025 ESMO 2024, JSMO-ESMO 2024) w pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym/przerzutowym lub nieresekcyjnym, HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wśród preferowanych terapii wymienia się: | Wybór zasadny |

| Komparator | Spójność w analizach | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena Agencji |
|---|----------------------|--|---------------|
| (oksalipłatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX (NIV + CHT) | | - Chemioterapia (CHT) oparta na związkach platyny (oksalipłatyna lub cisplatyna) i pochodnych fluoropirymidyny (dożylnie 5-fluorouracyl lub doustna kapecytabina lub doustny S-1); - Niwolumab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub CAPOX dla pacjentów z CPS ≥ 5 (NIV+CHT otrzymał najwyższą kategorię 1 i siłę rekomendacji I, A dla CPS ≥ 5 wg NCCN 2025 oraz ESMO 2024, przy czym wytyczne NCCN 2025 rekomendują zastosowanie schematu już dla PD-L1 ≥ 1); | |
| Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią na pochodnych platyny i fluoropirydynie (PEM + CHT) | TAK | - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (w tym FOLFOX, CAPOX) dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 ; (PEMB+CHT jest rekomendowany dla PD-L1 CPS ≥ 1 , przy czym najwyższą kategorię 1 wg NCCN 2025 schemat otrzymał dla PD-L1 ≥ 5); - Zolbetuksymab w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub CAPOX dla pacjentów z wysoką ekspresją CLDN18.2 (ekspresja $\geq 75\%$) tzw. guzów CLDN18.2-dodatnich. (...) Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (...) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu są następujące terapie: - w ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C16, C16.0): kapecytabina, karboplatyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna, oksalipłatyna, docetaksel, epirubicyna, irynotekan oraz kwas folinowy /leukoworyna (w terapii skojarzonej z 5-FU); - w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” dla I linii leczenia pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego: - Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksalipłatynie lub kapecytabinie – według schematu CAPOX lub FOLFOX) w populacji dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg CPS ≥ 5 ; - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem GEJ z ekspresją PD-L1 wg CPS ≥ 10 . (...) W celu zidentyfikowania polskiej praktyki klinicznej w kontekście ocenianej populacji docelowej przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych, którego wyniki zostały zweryfikowane i potwierdzone na spotkaniu Advisory Board. Wyniki z badania ankietowego oraz spotkania doradczego wskazały, | Wybór zasadny |
| Chemioterapia standardowa (CHT) – wg schematów FOLFOX lub CAPOX | TAK | (...) W celu zidentyfikowania polskiej praktyki klinicznej w kontekście ocenianej populacji docelowej przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych, którego wyniki zostały zweryfikowane i potwierdzone na spotkaniu Advisory Board. Wyniki z badania ankietowego oraz spotkania doradczego wskazały, | Wybór zasadny |

Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego B.58. Przy czym nie uwzględnia wszystkich opcji chemioterapii możliwych do zastosowania w analizowanej populacji.

W przesłanej opinii, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, że oprócz wybranego przez wnioskodawcę schematu CAPOX oraz NIV + CAPOX (jedynie w podgrupie pacjentów z PD-L1 $\geq 5\%$), stosowanymi technologiami opcjonalnymi są również: schemat FLOT (5-fluorouracyl, oksalipłatyna, docetaksel, leukoweryna) (20%) oraz BSC z LF6 (folinian wapnia w skojarzeniu z 5-FU) (20%).

Zgodnie z opinią dr n. med. Wiesława Bala, do aktualnie stosowanych technologii medycznych w analizowanym wskazaniu należą chemioterapia (u chorych nie kwalifikujących się do leczenia systemowego), schemat niwolumab + chemioterapia (u chorych z ekspresją PDL1 >5) oraz leczenie objawowe (pozostali chorzy). W opinii nie sprecyzowano składowych schematu chemioterapii.

Ankietowani eksperci nie wskazują PEM + CTH jako technologii aktualnie stosowanej w ocenianym wskazaniu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Vyloy (substancja czynna: zolbetuksymab, ZOLB) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (w oparciu o schemat FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (G/GEJ) wykazującym obecność kładyny 18.2 (CLDN18.2), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Kryteria selekcji badań dla zolbetuksymabu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 1 AKL wnioskodawcy

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|--|--------------------|
| Populacja | Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującego obecność kładyny 18.2 (CLDN18.2) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia | - |
| Interwencja | Produkt leczniczy Vyloy (substancja czynna: zolbetuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (ZOLB+CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny wg schematu: FOLFOX lub CAPOX. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL oraz z zapisami proponowanego programu lekowego. | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia | - |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> CHT: Chemioterapia standardowa zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny według schematu FOLFOX lub CAPOX; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną; NIV+CHT*: Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CAPOX lub FOLFOX; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Opdivo i zapisami PL B.58; PEMB+CHT**: Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CAPOX lub FOLFOX; schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Keytruda oraz zapisami PL B.58. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia | - |
| Punkty końcowe | <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Przeżycie całkowite (OS); Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR); stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, progresja choroby); Jakość życia oraz czas do jej pogorszenia (np. EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, EQ-5D-5L). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; Zdarzenia niepożądane: ogółem (TEAEs), związane z leczeniem (TRAEs), ciężkie, ≥ 3 stopnia; | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia | - |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--|--------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz ≥ 3 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE). | | |
| Typ badań | Analiza główna: <ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne z randomizacją (RCT). Przegląd badań wtórnych: <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeżeli dostępne), badania kohortowe. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia | - |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku angielskim i polskim* | - | - |

*Schemat NIV+CHT stanowi komparator dla ZOLB+CHT dla populacji z PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 ; **Schemat PEMB+CHT stanowi komparator dla ZOLB+CHT tylko dla grupy pacjentów z gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego i PD-L1 CPS ≥ 10 ;

^Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostały wykluczone, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostały uwzględnione w ramach AKL.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT

Zolbetuksymab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia

Do analizy włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną zolbetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (ZOLB+CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (wg schematu FOLFOX lub CAPOX) względem chemioterapii podawanej łącznie z placebo (PLC+CHT) w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującego wysoką ekspresję CLDN18.2 – SPOTLIGHT, GLOW (Shitara 2023, Shah 2023, Lordick 2024, Shitara 2024).

Zolbetuksymab + CHT vs niwolumab + CHT/pembrolizumab + CHT

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań RCT porównujących efektywność kliniczną ZOLB+CHT (CAPOX, FOLFOX) względem niwolumabu (NIV+CHT) oraz pembrolizumabu (PEM+CHT) w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Na potrzeby porównania pośredniego, w wyniku przeglądu przeprowadzonego dla NIV oraz PEM, do analizy włączono 2 RCT, w tym badanie Checkmate 649 dla porównania NIV+CHT vs. CHT (Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024) oraz KEYNOTE-859 dla PEM+CHT vs. PLC+CHT (publikacje pełnotekstowe: Taberner 2021, Rha 2023).

Pozostałe badania

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 4 badań obserwacyjnych (Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, Narita 2025, Yamamoto 2025), w których oceniono skuteczność praktyczną i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej terapii ZOLB+CHT (CAPOX lub FOLFOX) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, HER2-ujemnym oraz CLDN18.2-dodatnim rakiem żołądka. Uwzględniono również wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie wielokohortowego badania ILUSTRO.

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 4 opracowania wtórne, tj. przeglądy systematyczne: Liu 2022, Liang 2023, de Moraes 2024, Zhang 2024.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę RCT SPOTLIGHT oraz GLOW.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań randomizowanych dot. ocenianej interwencji, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|
| <p>SPOTLIGHT (Publikacje pełnotekstowe: Shitara 2023, Lordick 2024, Shitara 2024; Materiały konferencyjne: Ajani 2023a, Ajani 2023b, Ajani 2023c, Shitara 2024a, Shitara 2024b, Kang 2024a, Lordick 2023a Inne źródła danych: EMA 2024, ClinicalTrials.gov)</p> <p>Źródło finansowania: Astellas Pharma Europe B.V.</p> | <p>1. fazy III, 2. wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Kolumbia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Korea Południowy, Meksyk, Peru, Polska, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania), 3. randomizowane (1:1), 4. podwójnie zaślepiene. Hipoteza: superiority Interwencja (ramię A): zolbetuksymab w skojarzeniu z mFOLFOX6 Zolbetuksymab: podawany dożylnie w dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie w kolejnych dawkach 600 mg/m² co 3 tygodnie (wlew co najmniej 2 godzinny). mFOLFOX6: podawany dożylnie przez 2 godziny lub dłużej w postaci oksaliplatyny w dawce 85 mg/m² jednocześnie z kwasem folinowym w dawce 400 mg/m² (lub lewofolinianem w dawce 200 mg/m²), następnie 5-FU (5-fluorouracyl) w ciągłej infuzji (bolus) w dawce 400 mg/m², a następnie 5-FU w dawce 2 400 mg/m² przez 46 do 48 godzin. Wszystkie składniki mFOLFOX6 podawano co 2 tygodnie przez 4 lub więcej cykli (3 zabiegi na cykl). Uczestnicy otrzymali do 12 zabiegów mFOLFOX. Po 12 zabiegach (4 cykle) uczestnicy nadal mogli otrzymywać 5-FU i kwas folinowy według uznania badacza, dopóki uczestnik nie spełnił kryteriów przerwania leczenia. Premedykacja: blokery receptora NK-1 oraz 5-HT3. Komparator (ramię B): placebo w skojarzeniu z mFOLFOX 6. placebo: podawane dożylnie we wlewie trwającym co najmniej 2 godziny/mFOLFOX6: dawkowanie takie samo jak w przypadku interwencji (ramię A). Czas trwania leczenia: do 12 cykli leczenia. Mediana okresu obserwacji (FU=follow-up) dla OS: • Analiza interim 1: DCO: 09.09.2022 r. • 22,14 mies. dla ZOLB+CHT vs. 20,93 mies. dla PLC+CHT • Analiza interim 2: DCO: 29.06.2023 r.</p> | <p>Kryteria włączenia wybrane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat • Potwierdzona histologicznie diagnoza gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (G/GEJ); • Radiologicznie potwierdzony miejscowo-zaawansowany, nieresekcyjny lub przerzutowy nowotwór w ciągu 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku • Ocena radiologiczna (choroba mierzalna i/lub niemierzalna) wg kryteriów RECIST 1.1 w ciągu 28 dni przed randomizacją) • Guza CLDN18.2 dodatni (ekspresja $\geq 75\%$)^{^^} • Brak wcześniejszego leczenia • Potwierdzony status HER2-ujemny • Stan sprawności ogólnej według ECOG 0 lub 1; • Oczekiwana długość życia w opinii badacza wynosząca ≥ 12 tyg. <p>Kryteria wykluczenia (wybrane)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza chemioterapia systemowa, jednakże pacjent mógł otrzymać chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, immunoterapię lub inne systemowe terapie przeciwnowotworowe, pod warunkiem, że zostało ono zakończone co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją • Pacjent mógł być leczony lekami ziołowymi o znanym działaniu przeciwnowotworowym > 28 dni przed randomizacją • Pacjent otrzymał radioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka gruczolaka żołądka lub GEJ ≤ 14 dni przed randomizacją i nie miała objawów toksyczności z nią związanych • Stosowanie systemowego leczenia immunosupresyjnego, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy w ciągu 14 dni przed randomizacją <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A (interwencja): 283; • Ramię B (komparator): 282. <p>Utrata pacjentów z leczenia: Leczenia nie zastosowano u 4 pacjentów w grupie ZOLB+CHT (1,41%) i 4 osób w grupie PLC+CHT (1,42%). Ogółem (przerwanie leczenia) w grupie ZOLB+CHT wynosiła 218/279 (78,14%) vs. 278/282 (83,45%) w grupie PLC+CHT. Przyczyną utraty pacjentów z leczenia w obu grupach terapeutycznych była progresja choroby (47,67% vs. 63,67%), zdarzenia niepożądane (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 8,96% vs. 4,32%), wycofanie pacjentów z badania (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 10,39% vs. 5,76%), zgon (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 4,66% vs. 5,76%), inne przyczyny (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 7,89% vs. 6,12%).</p> <p>Podstawowa charakterystyka:</p> <p>Wiek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A: mediana 62 lata; Ramię B: mediana 60 lat. <p>Płeć:</p> | <p>Pierwszorzędowy: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS). Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia jakości życia (ang. <i>time to first confirmed deterioration</i>, TTCD)*; • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); • jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL)**; <p>Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i rodzaj zdarzeń niepożądanych, wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, przerwanie leczenia |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> 31,1 mies. dla ZOLB+CHT vs. 29,6 mies. dla PLC+CHT Analiza końcowa (kończąca): DCO: 08.09.2023 r. 33,3 mies. (95% CI: 29,3; 37,6) dla ZOLB+CHT vs. 31,4 mies. (95%CI: 28,7; 36,2) dla PLC+CHT Mediana okresu obserwacji (FU=follow-up) dla PFS: Analiza interim 1: DCO: 09.09.2022 r. 12,94 mies. dla ZOLB+CHT vs. 12,65 mies. dla PLC+CHT Analiza interim 2: DCO: 29.06.2023 r. 17,9 mies. dla ZOLB+CHT vs. 15,2 mies. dla PLC+CHT Analiza końcowa (kończąca): DCO: 08.09.2023 r. 18,0 mies. (95% CI:15,3; 23,3) dla ZOLB+CHT vs. 17,9 mies.(95% CI: 14,8; 23,8) dla PLC+CHT | <ul style="list-style-type: none"> Ramię A: mężczyźni: 62,2%; kobiety: 37,8%. Ramię B: mężczyźni: 62,1%; kobiety: 37,9%. Rasa: Ramię A: Biała: 53,6%; Czarna lub afroamerykańska: 1,9%; Azjatycka: 36,8%. Ramię B: Biała: 53,0%; Czarna lub afroamerykańska: 0,8%; Azjatycka: 38,3%. Waga: Ramię A: mediana 63,00 (38,0–110,6) kg; Ramię B: mediana 64,80 (28,5–128,3) kg. Pierwotna lokalizacja zmian: Żołądek: 219 (77%) vs 210 (74%) Połączenie żołądkowo-przełykowe: 64 (23%) vs 72 (26%) | |
| <p>GLOW</p> <p>(Publikacje pełnotekstowe: Shah 2023, Lordick 2024, Shitara 2024;</p> <p>Materiały konferencyjne: Lordick 2023a, Lordick 2023b, Kang 2024a, Lordic 2023a, Shitara 2024a;</p> <p>Inne źródła danych: EMA 2024, ClinicalTrials.gov)</p> <p>Źródło finansowania: Astellas Pharma Europe B.V.</p> | <ul style="list-style-type: none"> fazy III, wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Argentyna, Kanada, Chiny, Chorwacja, Grecja, Irlandia, Japonia, Korea Południowa, Malezja, Holandia, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania), randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie. Interwencja (ramię A): zolbetuksymab w skojarzeniu z CAPOX Zolbetuksymab: podawany dożylnie w dawce nasycającej 800 mg/m², a następnie w kolejnych dawkach 600 mg/m² co 3 tygodnie (wlew co najmniej 2 godzinny). CAPOX: podawany dożylnie w postaci oksaliplatyny w dawce 130 mg/m² (wlew przez co najmniej 2 godziny) i kapecytabiny w postaci tabletek doustnych dwa razy na dobę w dawce 1000 mg/m². Oksaliplatyna podawana w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu (co 3 tygodnie); kapecytabina podawana dwa razy dziennie w dniach 1 – 14 każdego 21-dniowego cyklu. Uczestnicy otrzymali do 8 cykli leczenia CAPOX. Po maksymalnie 8 cyklach leczenia oksaliplatyną uczestnicy mogli kontynuować leczenie kapecytabiną według uznania badacza do | <p>Kryteria włączenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 18 lat Potwierdzony histologicznie miejscowo-zaawansowany, nieresekcyjny lub przerzutowy HER2-ujemny, CLDN18.2-dodatnim (ekspresja ≥75%^{^^}) gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego potwierdzony radiologicznie w ciągu 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku Pacjenci wcześniej nieleczeni Potwierdzona w badaniach obrazowych choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ciągu 28 dni przed randomizacją W przypadku pacjentów z tylko jedną ocenianą zmianą oraz radioterapią stosowaną w ciągu ≤ 3 miesięcy przed randomizacją (zmiana musi znajdować się poza zakresem wcześniejszej radioterapii lub wymagane jest udokumentowane potwierdzenie progresji po radioterapii) Stan sprawności od 0 do 1 Oczekiwana długość życia w opinii badacza wynosząca ≥ 12 tyg. <p>Kryteria włączenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza chemioterapia ogólnoustrojowa (pacjent mógł otrzymać chemioterapię neoadiwanową lub adiuwanową, immunoterapię lub inne ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe, pod warunkiem, że zostało ono zakończone co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją) Paliatywna radioterapia z powodu przerzutów do kości ≥ 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku Pacjent mógł być leczony lekami ziołowymi o znanym działaniu przeciwnowotworowym > 28 dni przed randomizacją | <p>Pierwszorzędowy: przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS).</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); czas do pierwszego potwierdzonego pogorszenia jakości życia (ang. <i>time to first confirmed deterioration</i>, TTCD)*; odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DoR); jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL)**; <p>Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa: liczba i rodzaj zdarzeń niepożądanych, wyniki badań</p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|--|---|
| | <p>momentu spełniania przez pacjenta kryteriów przerwania leczenia.</p> <p><u>Premedykacja:</u> blokery receptora NK-1 oraz 5-HT3.</p> <p>Komparator (ramię B): placebo w skojarzeniu z CAPOX.</p> <p><u>placebo:</u> podawane dożylnie we wlewie trwającym co najmniej 2 godziny.</p> <p><u>CAPOX:</u> dawkowanie takie samo jak w przypadku interwencji (ramię A).</p> <p>Mediana czasu trwania obserwacji PFS wyniosła 20,57 miesiąca (95% CI: 15,21; 23,62) w ramieniu interwencji i 23,49 miesiąca (95% CI: 10,38; 25,76) w ramieniu komparatora.</p> <p>Mediana czasu obserwacji dla analizy OS wyniosła odpowiednio dla interwencji oraz komparatora 31,70 (95% CI: 28,19; 33,71) miesiąca oraz 32,95 (95% CI: 29,70; 35,91) miesiąca.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent otrzymał radioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka gruczołoraka żołądka lub GEJ \leq 14 dni przed randomizacją i nie miała objawów toksyczności z nią związanych • Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego, w tym ogólnoustrojowe kortykosteroidy w ciągu 14 dni przed randomizacją <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A (interwencja): 254 • Ramię B (komparator): 253 <p><u>Utrata pacjentów:</u> leczenia ogółem (przerwanie leczenia) w grupie ZOLB+CHT wyniosła 212/253 (83,80%) vs. 213/250 (85,2%) w grupie PLC+CHT. Przyczyną utraty pacjentów z leczenia w obu grupach terapeutycznych była progresja choroby (47,17% vs. 67,12%), zdarzenia niepożądane (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 13,68% vs. 7,04%), wycofanie pacjentów z badania (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 17,45% vs. 9,39%), zgon (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 10,85% vs. 9,39%), inne przyczyny (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT: 14,62% vs. 10,33%).</p> <p>Leczenia nie zastosowano u 1 pacjenta w grupie ZOLB+CHT (0,39%) i 3 osób w grupie PLC+CHT (1,19%).</p> <p>Podstawowa charakterystyka:</p> <p><u>Wiek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A: mediana 61 lat; • Ramię B: mediana 59 lat. <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A: mężczyźni: 62,6%; kobiety: 37,4%. • Ramię B: mężczyźni: 61,7%; kobiety: 38,3%. <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A: Biała: 37,3%; Czarna lub afroamerykańska: 0%; <ul style="list-style-type: none"> ◦ Azjatycka: 62,7%. • Ramię B: Biała: 36,3%; Czarna lub afroamerykańska: 0%; Azjatycka: 63,7%. <p><u>Waga:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ramię A: mediana 60,5 (35,5 – 111,2) kg; • Ramię B: mediana 59,55 (21,9 – 100,0) kg. <p><u>Pierwotna lokalizacja zmian:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Żołądek: 219 (86,2%) vs 209 (82,6%) • Połączenie żołądkowo-przetykowe: 35 (13,8%) vs 44 (17,4%) | <p>laboratoryjnych, parametry życiowe, EKG oraz status sprawności ECOG.</p> |

*w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30 (ogółem, funkcjonowanie fizyczne, nudności i wymioty); EORTC QLQ-OG 25 (ból brzucha i dyskomfort); w ogólnej ocenie bólu (GP) oraz w skali EQ-5D-5L (VAS)

**Średnia zmiana jakości życia po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG 25, GP, jak również EQ-5D-5L (VAS)

^^Obecność ekspresji CLDN18.2 definiowana jako \geq 75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18 zgodnie z centralnym badaniem immunohistochemicznym;

Szczegółowe opisy wskazanych w tabeli badań oraz badań RCT dot. komparatorów (CheckMate 649 oraz Keynote-859) znajdują się w rozdziałach 12.2.1. oraz 12.2.2 AKL wnioskodawcy. Charakterystykę badań bez grupy kontrolnej, tj. badań Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, Narita 2025, Yamamoto 2025 raportujących dane typu-real-world zawarto w rozdz. 5.2. AKL wnioskodawcy oraz w rozdz. 2.1 i 2.2. uzupełnieniu do analiz HTA przekazanych przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo AOTMiT w sprawie wymagań minimalnych.

Charakterystykę włączonych badań wtórnych zawarto w rozdz. 2. AKL wnioskodawcy

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 1.10.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość RCT przy użyciu narzędzia Cochrane. W badaniach SPOTLIGHT, GLOW i KEYNOTE-859 ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. W przypadku CheckMate 649 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na budzące pewne zastrzeżenia.

Według oceny analityków Agencji, ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniach SPOTLIGHT i GLOW oceniono na budzące pewne zastrzeżenia. W badania SPOTLIGHT i GLOW ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oceniono jako budzące pewne zastrzeżenia z uwagi na zgłoszenie ponad 20 incydentów odślepiania w obu badaniach. Jednak żaden z incydentów nie spowodował ujawnienia przydziału uczestnika do leczenia. Dodatkowo pewne zastrzeżenia wzbudziło ryzyko przy pomiarze punktu końcowego z uwagi na rozregulowanie urządzeń monitorujących temperaturę zolbetuksymabu, zastosowanie dawki nasycającej (800 mg/m²) zamiast dawki podtrzymującej (600 mg/m²) oraz podawaniem mFOLFOX6 w odstępie krótszym niż 12 dni.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy w zakresie pozostałych RCT.

Jakość badań bez grupy kontrolnej, tj. badań Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, Narita 2025, Yamamoto 2025 raportujących dane typu-real-world została oceniona na 7/8 (Shimozaki 2025) i 6/8 punktów według skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób kolejny (Yakuwa 2025, Narita 2025, Yamamoto 2025) oraz jednoośrodkowy charakter badania Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, Narita 2025, Yamamoto 2025.

Jakość opracowań wtórnych Liu 2022, Liang 2023, de Moraes 2024, Zhang 2024 została oceniona z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu Liu 2022 oceniono jako umiarkowaną. Natomiast zgodnie z oceną wnioskodawcy pozostałe przeglądy charakteryzowały się niską (Liang 2023, de Moraes 2024) lub krytycznie niską (Zhang 2024) jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy dot. badań bez grupy kontrolnej i przeglądów systematycznych.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Vyloy podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (ZOLB+CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (tj. według schematu FOLFOX lub CAPOX) względem aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego B.58 komparatorów – NIV+CHT oraz PEMB+CHT i związana z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (CHT wg schematu CAPOX lub FOLFOX ± placebo), wykorzystując metodę prostej metaanalizy sieciowej (MTC):*
 - *Biorąc pod uwagę brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wymienionych opcji terapeutycznych zdecydowano o konieczności przeprowadzenia porównania*

pośredniego. Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań bezpośrednich, niemniej jednak w przypadku badań bezpośrednich podejście uwzględniające przeprowadzenie porównania pośredniego jest w pełni uzasadnione.

- Różnice w metodyce pomiędzy włączonymi badaniami – SPOTLIGHT/GLOW po stronie ZOLB+CHT jest badaniem podwójnie zaślepionym (double-blind), w porównaniu do badania CheckMate 649 po stronie NIV+CHT, które jest badaniem niezaślepionym (open-label), przy czym ocena PFS i odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez zaślepioną niezależną komisję centralną;
- Mniejsza liczebność populacji w badaniach dla zolbetuksymabu (ZOLB+CHT w badaniu SPOTLIGHT: 283 pts. i GLOW: 254 pts.) vs. komparatory (NIV+CHT w badaniu CheckMate 649: 789 pts. oraz PEMB+CHT w badaniu KEYNOTE-859: 790 pts.) mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki oraz wnioskowanie o efektywności terapii;
- Obecność ekspresji CLDN18.2 oraz PD-L1 wg CPS: Mając na uwadze fakt, że oceniana interwencja jest pierwszą terapią celowaną ukierunkowana na CLDN18.2 jedynie w badaniach SPOTLIGHT oraz GLOW obecne było kryterium dotyczące obecności guza CLDN18.2-dodatniego (ekspresja $\geq 75\%$). Brak ww. kryterium w badaniach dla komparatorów. Warto podkreślić, że jedynie w przypadku badań dla komparatorów (CheckMate 649, KEYNOTE-859) włączano pacjentów ze znanym statusem ekspresji PD-L1, przy czym niezależnie od poziomu tej ekspresji. Powyższe kryterium nie było obecne w badaniach SPOTLIGHT, GLOW.
- Różnica w długości obserwacji dla najdłuższych dostępnych follow-up (FU) oraz sposób prezentacji tych danych (tj. mediana FU, minimalny FU): mediana wynosząca 32,7 mies. w badaniach SPOTLIGHT/GLOW dla ZOLB+CHT (analiza końcowa) vs. minimalny FU wynoszący 60,1 mies. w badaniu CheckMate 649 dla NIV+CHT oraz mediana okresu obserwacji wynosząca 41,6 mies. w badaniu KEYNOTE-859 dla PEMB+CHT. W analizie głównej przedstawiono wyniki dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, uwzględniając po stronie ocenianej interwencji dane dla najdłuższego okresu obserwacji tj. analizę końcową. Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości z wykorzystaniem najdłuższych okresów obserwacji dla wszystkich badań włączonych do NMA. Otrzymane wyniki (PFS, OS) są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej, a zatem zidentyfikowane różnice w okresach obserwacji najprawdopodobniej nie mają wpływu na uzyskane wyniki oraz wiarygodne wnioskowanie.
- Ocena raportowanych punktów końcowych we włączonych badaniach:
 - w przypadku danych dla NIV+CHT (badanie CheckMate 649) uwzględniono wyniki dot. oceny bezpieczeństwa (dla AEs ogółem, AEs ≥ 3 stopnia, AEs prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne AEs, poszczególne AEs ≥ 3 stopnia) dla najkrótszego raportowanego okresu obserwacji (dla mediany FU wynoszącej 13,1 mies.) ze względu na brak innych dostępnych danych.
 - Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) wersja 4.03 po stronie ocenianej interwencji (ZOLB+CHT), a w przypadku badań po stronie komparatorów uwzględniono wersję 4.0. Powyższe różnica wynika z dostępności danej wersji w momencie opracowywania protokołu badania i zdaniem analityków nie ma wpływu na uzyskane wyniki.
 - Ponadto, w przypadku poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) po stronie NIV+CHT nie zidentyfikowano wyników dla populacji ITT – wyniki zostały przedstawione jedynie u pacjentów z chorobą mierzalną. Wobec powyższego, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę pośrednią ZOLB+CHT vs. NIV+CHT również w podgrupie pacjentów z chorobą mierzalną.
 - Różnice w definicjach lub brak wystarczających danych (zbieżnych punktów końcowych, definicji, raportowanych okresów obserwacji) w zakresie punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia: brak definicji dotyczące czasu do wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia w badaniu KEYNOTE-859 dla PEMB+CHT; brak danych dotyczących raportowanych okresów obserwacji dla ZOLB+CHT w przypadku TTCD, TTDD; różnice w definicjach dla TTDD pomiędzy badaniami dla ZOLB+CHT vs. NIV+CHT. Wobec powyższego, analiza pośrednia ZOLB+CHT vs. NIV+CHT oraz PEMB+CHT została przeprowadzona dla ograniczonej liczby punktów końcowych oraz charakteryzuje się heterogenicznością danych wejściowych z model random przyjętym jako preferowanym.
- Dostępne dowody oceniające efektywność kliniczną Vyloy (badania RCT SPOTLIGHT i GLOW) dotyczą populacji pacjentów w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazującego obecność CLDN18.2 (ekspresja $\geq 75\%$). Oceniana interwencja jest pierwszym lekiem w klasie

dedykowanym pacjentom CLDN18.2-dodatnim, niezależnie od ich statusu ekspresji PD-L1 wg CPS. Nie zidentyfikowano publikacji przedstawiających wyniki ZOLB+CHT w podgrupach pacjentów ze względu na status ekspresji PD-L1, uniemożliwiając przeprowadzenie analizy statystycznej względem refundowanych komparatorów z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w skali CPS \geq 5 (dla NIV+CHT) lub \geq 10 (PEMB+CHT). Wobec powyższego, przeprowadzono analizę pośrednią ZOLB+CHT vs. NIV+CHT oraz PEMB+CHT dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Powyższa analiza cechuje się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną i pozwala na porównanie ocenianych interwencji w zbliżonych do siebie populacjach pacjentów.

- W przypadku danych przedstawionych graficznie (dotyczy głównie parametrów ciągłych) nie zdecydowano się przeprowadzać odczytywania tych danych, jest to postępowanie zasadne biorąc pod uwagę fakt, iż w zdecydowanej większości przypadków autorzy publikacji przedstawili dane pozwalające na wnioskowanie o potencjalnych różnicach w efekcie między interwencjami (wartość p), a odczytywanie danych z wykresu wiąże się z ryzykiem niepewności co do ich dokładności.
- W ramach przedstawionych danych ograniczono się jedynie do prezentacji wyników dla populacji zgodnie z kryteriami włączenia do badań. Nie przedstawiono danych zaprezentowanych w ramach analiz post-hoc oraz analiz w podgrupach ze względu na cechy populacji (np. rasa, umiejscowienie zmian, region geograficzny etc.) z wyjątkiem sytuacji, gdy zaprezentowana w publikacji podgrupa pacjentów odzwierciedlałaby populację określoną w ramach niniejszej analizy

Dodatkowe ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

➤ **Ograniczenia w zakresie porównania pośredniego:**

- Wnioskodawca nie udostępnił pliku źródłowego w zakresie przedstawionej metaanalizy sieciowej. W związku z tym brak jest możliwości weryfikacji wyników raportowanych w ramach porównania pośredniego.
- Metaanalizę sieciową oparto na wynikach pojedynczych badań dotyczących analizowanych interwencji.
- Badania SPOTLIGHT i GLOW obejmowały wyłącznie pacjentów, u których nowotwór wykazywał ekspresję CLDN18.2 w \geq 75% komórek guza, podczas gdy w badaniach CheckMate 649 i KEYNOTE-859 status CLDN18.2 nie był oceniany. Jednocześnie, ekspresja PD-L1 w skali CPS \geq 5 dotyczyła 13% pacjentów z badania SPOTLIGHT oraz 21,9% pacjentów z badania GLOW vs. 60% uczestników w badaniu CheckMate 649. W przypadku badania KEYNOTE-859, 78% pacjentów posiadała status CPS \geq 1, a 35% populacji CPS \geq 10 (brak danych dla CPS \geq 5). We włączonych badaniach można zatem zaobserwować brak homogenności w zakresie statusu ekspresji PD-L1 w skali CPS.
- W badaniu CheckMate 649 około 40% pacjentów miało nieznaną status HER2, podczas gdy badania z zastosowaniem zolbetuksymabu obejmowały wyłącznie pacjentów z nowotworem HER2-ujemnym.
- W badaniach SPOTLIGHT, GLOW oraz KEYNOTE-859 uwzględniono pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (G/GOJ), natomiast w badaniu CheckMate 649 włączono zarówno pacjentów z gruczolakorakiem przełyku, jak i z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.
- W przedłożonej NMA, CAPOX i FOLFOX oba schematy chemioterapii połączono jako jeden komparator, zakładając ich równoważną skuteczność. Niemniej jak wskazano w raporcie kanadyjskiej agencji, wyniki analizy NMA, w której komparatory uwzględniono jako odrębne schematy, nie wspierają takiego podejścia. Szerokie przedziały wiarygodności (CrI) w porównaniach krzyżowych między obiema terapiami wskazują na systematyczną heterogeniczność między badaniami, w których zastosowano CAPOX a tymi stosującymi FOLFOX.
- Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, nie zidentyfikowano publikacji przedstawiających wyniki ZOLB+CHT w podgrupach pacjentów ze względu na status ekspresji PD-L1, uniemożliwiając przeprowadzenie analizy statystycznej względem refundowanych komparatorów z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w skali CPS \geq 5 (dla NIV+CHT) lub \geq 10 (PEM+CHT), tj. w populacjach odpowiadającym obecnemu programowi lekowemu. Wobec powyższego, przeprowadzono analizę pośrednią ZOLB+CHT vs. NIV+CHT oraz PEM+CHT dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Jednocześnie na prośbę Agencji, autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili dodatkową analizę NMA porównującą ocenianą interwencję ZOLB+CHT (wyniki dla populacji ITT) z NIV+CHT oraz PEM+CHT dla wyodrębnionych podgrup pacjentów w zależności od statusu ekspresji PD-L1 tj. populacji z PD-L1 wg CPS \geq 5 dla NIV+CHT oraz PD-L1 wg skali CPS \geq 10 dla PEMB+CHT.

W odpowiedzi zasadnie zaznaczono ograniczoną wiarygodność takiego porównania m.in. biorąc pod uwagę fakt, że porównanie wyników dla zolbetuksymabu w populacji ogólnej – tj. niezależnie od statusu lub poziomu ekspresji PD-L1 – z wynikami odpowiednio zawężonymi do populacji pacjentów z PD-L1 określonym wg skali CPS ≥ 5 (dla NIV+CHT) oraz CPS ≥ 10 (dla PEM+CHT) obarczone jest heterogenicznością kliniczną.

Powyższe wydaje się jednak niespójne w pełni z informacją podaną przez wnioskodawcę w ramach oceny prowadzonej przez brytyjski NICE. W rekomendacji NICE, wnioskodawca na uwagi komitetu w zakresie potencjalnego wpływu poziomu ekspresji CPS na wyniki porównania pośredniego wskazuje, że status PD-L1 CPS nie wpływa na wyniki leczenia za pomocą zolbetuksymabu w połączeniu z chemioterapią ani samej chemioterapii. Zaznaczono również, że nie jest znany żaden mechanizm, za pomocą którego ekspresja PD-L1 mogłaby wpływać na działanie zolbetuksymabu oraz przedstawiła dowody wskazujące na zbliżone przeżycie całkowite (OS) między podgrupami w zależności od PD-L1 CPS w przypadku porównania z chemioterapią. Dodano również, że analiza podgrup badań SPOTLIGHT i GLOW wyodrębnionych w zależności od PD-L1 CPS wykazała spójne wyniki dotyczące OS i PFS w porównaniu z populacją analizowaną zgodnie z zamiarem leczenia (ITT)⁴.

➤ Pozostałe ograniczenia:

- W badaniach SPOTLIGHT i GLOW nie raportowano odrębnych wyników dla porównania ZOLB+CHT vs CHT dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS < 5 , czyli podgrupy, dla której chemioterapia stanowi podstawową opcję terapeutyczną.
- W ramach eksploracyjnej analizy skuteczności w podgrupach w badaniach SPOTLIGHT i GLOW obserwowano różnicę w PFS i OS pomiędzy pacjentami rasy białej i pochodzenia azjatyckiego. Zgodnie z informacją zawartą w raporcie rejestracyjnym EMA 2024, wnioskodawca wskazał, że głównym czynnikiem różnicującym skuteczność leczenia była ekspozycja na zolbetuksymab. U pacjentów rasy kaukaskiej odnotowano niższą ekspozycję (krótszy czas leczenia, niższa skumulowana dawka, mniejsza intensywność dawki) w porównaniu z pacjentami pochodzenia azjatyckiego. Niższa ekspozycja wynikała głównie z częstszych przerw terapii i przerw w dawkowaniu związanych z działaniami niepożądanymi, przede wszystkim nudnościami i wymiotami. Przeprowadzone analizy wskazują na korelację między poziomem ekspozycji a skutecznością, co może wyjaśniać niższą efektywność leczenia obserwowaną w populacji kaukaskiej. Dodatkowo w podgrupie chorych z dystalnym GEJ odnotowano pogorszenie wyników leczenia, częściowo związane również z obniżoną ekspozycją na oksaliplatinę.

Dodatkowe analizy przeprowadzone na prośbę EMA potwierdziły wyższy odsetek przerw i wstrzymań leczenia u uczestników rasy kaukaskiej w porównaniu z uczestnikami pochodzenia azjatyckiego. Eksploracyjne analizy skuteczności sugerują, że zarówno PFS, jak i OS były niższe – niezależnie od rasy – u pacjentów, u których wystąpiły TEAE prowadzące do przerw w dawkowaniu lub zakończenia leczenia, w porównaniu z pacjentami, u których takich przerw lub odstawienia leku nie zaobserwowano.

W ramach konkluzji EMA wskazuje, że wnioskodawca przedstawił kilka retrospektywnych analiz wrażliwości, które należy interpretować z ostrożnością. Niemniej jednak wyniki tych analiz ogólnie wspierają hipotezę, że niższa ekspozycja wynikająca z przerw leczenia lub przerw w dawkowaniu mogła być głównym czynnikiem obserwowanego niższego efektu leczenia w podgrupie kaukaskiej.

Zaznaczono również, że zolbetuksymab jest leczeniem dodanym; niepewności dotyczące braku korzyści w przypadku wystąpienia TEAE mogą być akceptowalne pod warunkiem zapewnienia właściwego postępowania z działaniami niepożądanymi tak, aby nie wpływały one na ekspozycję na leczenie podstawowe oraz właściwego monitorowania pacjentów. Chociaż nie jest możliwe całkowite rozwiązanie niepewności dotyczących tolerancji i efektu leczenia w praktyce klinicznej, wydaje się zasadne założenie, że poprawne zarządzanie toksycznością przełoży się na korzyść również w populacji kaukaskiej.

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1046/resources/zolbetuximab-with-chemotherapy-for-untreated-claudin18.2positive-her2negative-unresectable-advanced-gastric-or-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma-pdf-2973528458519749>

“(…) The company also explained that PD-L1 CPS status does not affect outcomes for zolbetuximab plus chemotherapy and chemotherapy alone”; “(…) In response to the draft guidance consultation, the company stated that any differences between trials included in the network meta-analysis were most likely to bias results against zolbetuximab. The company explained that there is no known mechanism by which PD-L1 expression can affect zolbetuximab's action. It provided evidence showing similar OS between PD-L1 CPS subgroups for chemotherapy. The company added that an analysis of SPOTLIGHT and GLOW by PD-L1 CPS subgroup showed consistent OS and PFS compared with the intention-to-treat population (…)”

Należy również dodać, że badania SPOTLIGHT/GLOW nie zostały zaprojektowane w celu oceny wykazania różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami pacjentów np. ze względu na rasę. Wyniki dla analizy w podgrupach należy zatem interpretować z ostrożnością i nie należy wnioskować w zakresie uzyskania istotności statystycznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednio zolbetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (ZOLB+CHT) vs. placebo + chemioterapia (PLC+CHT) – metaanaliza badań SPOTLIGHT i GLOW

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla mediany obserwacji wynoszącej 32,7 miesiące (SPOTLIGHT: 33,3 mies. oraz GLOW: 31,7 mies.). Szczegółowe dane, również dla najkrótszego okresu obserwacji (interim 1) znajdują się w rozdz. 3.3. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

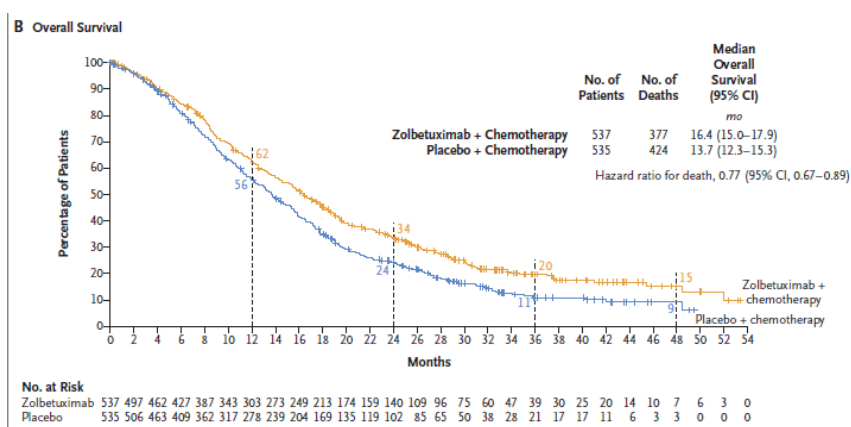
Wyniki metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (o 23%) w ramieniu zolbetuksymabu (ZOLB+CHT) względem pacjentów otrzymujących PLC+CHT. Mediana OS wyniosła 16,4 mies. w grupie interwencji i 13,7 mies. w grupie kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS) – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Punky końcowy | Badanie | DCO [^] | Interwencja | N | n | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT | | | |
|---------------------|--------------------------|------------------|-------------|-----|-----|-----------------------------|--|--|--|
| | | | | | | Mediana PFS, mies. (95% CI) | HR (95%CI), p | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności |
| Przeżycie całkowite | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | Analiza końcowa, | ZOLB+CHT | 283 | 197 | 18,2 (16,1; 20,6) | 0,78 (0,64; 0,95) p=0,0075 [^] | 0,77 (0,67; 0,89) <0,001 common effect model | Cochran Q=0,023 p=0,879 I [^] 2(inconsistency)=0,0% |
| | | | PLC+CHT | 282 | 217 | 15,6 (13,7; 16,9) | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | | ZOLB+CHT | 254 | 180 | 14,3 (12,1; 16,4) | 0,76 (0,62; 0,94) | | |
| | | | PLC+CHT | 253 | 207 | 12,2 (10,3; 13,7) | | | |

DCO – okres obserwacji; analiza końcowa: SPOTLIGHT z datą odcięcia danych na 08.09.2023 r. oraz GLOW z datą odcięcia danych na 12.01.2024 r.; n – liczba zdarzeń; [^]Wartość p pochodzi z abstraktu konferencyjnego Shitara 2024a; * Wartość p



Rysunek 1. Przeżycie całkowite (OS) – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W wyniku metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW wykazano IS wydłużenie PFS u pacjentów leczonych ZOL+CHT w porównaniu do otrzymujących PLC+CHT. Mediana PFS wyniosła 9,2 mies. i 8,2 mies. odpowiednio w grupie ZOL+CHT i PLC+CHT.

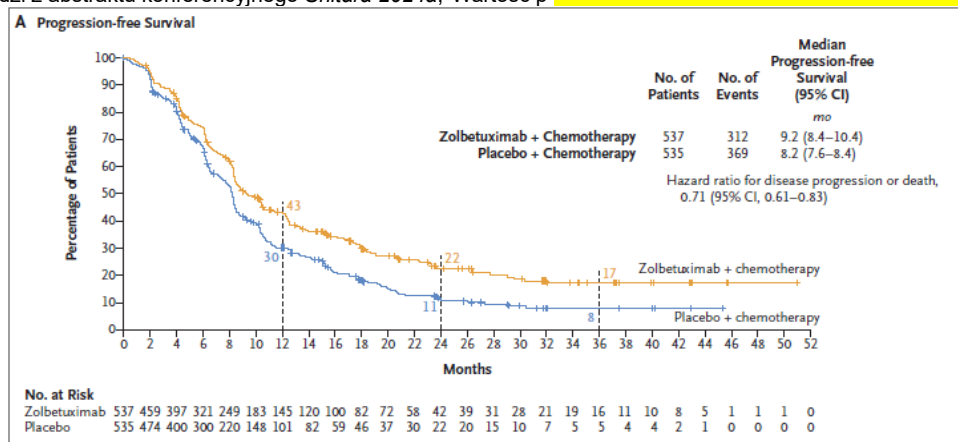
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Punkt końcowy | Badanie | DCO [^] | Interw. | N | Liczba zdarzeń | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT | | | |
|--|--------------------------|------------------|----------|-----|----------------|-----------------------------|--|---|---|
| | | | | | | Mediana PFS, mies. (95% CI) | HR (95%CI), p | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności |
| Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 283 | 159 | 11,0 (9,7; 12,5) | 0,73 (0,59; 0,91) p=0,0024 [^] | 0,71 (0,61; 0,83) p<0,001 common effect model | Cochran Q=0,132 p=0,716 I ² (inconsistency)=0,0% |
| | | | PLC+CHT | 282 | 187 | 8,9 (8,2; 10,4) | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | | ZOLB+CHT | 254 | 153 | 8,2 (7,3; 8,8) | 0,69 (0,55; 0,86) * | | |
| | | | PLC+CHT | 253 | 182 | 6,8 (6,1; 8,1) | | | |

DCO – okres obserwacji; analiza końcowa: SPOTLIGHT z datą odcięcia danych na 08.09.2023 r. oraz GLOW z datą odcięcia danych na 12.01.2024 r.;

[^]Wartość p pochodzi z abstraktu konferencyjnego Shitara 2024a; *Wartość p



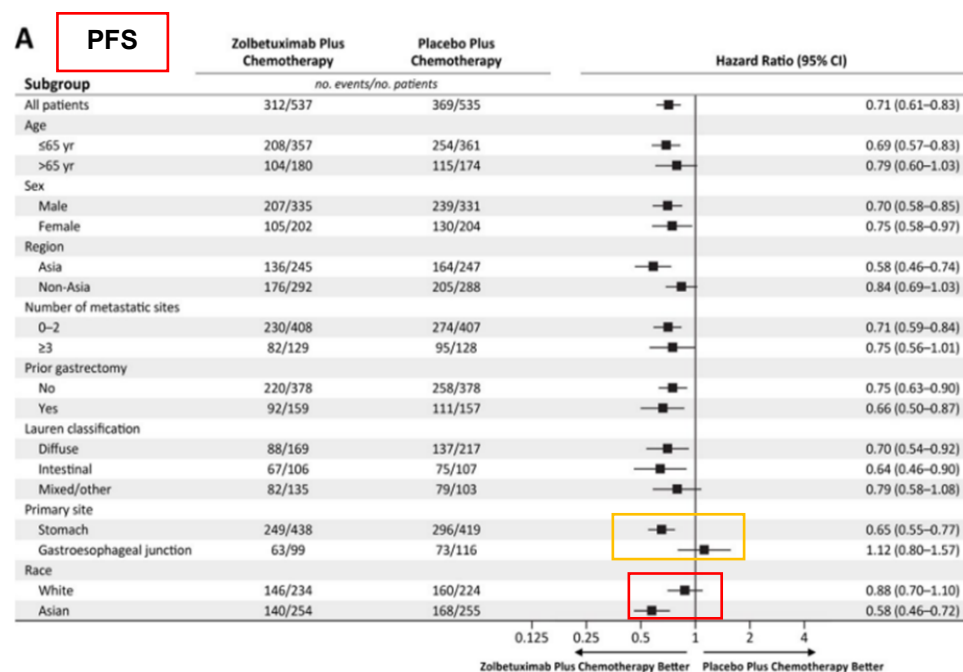
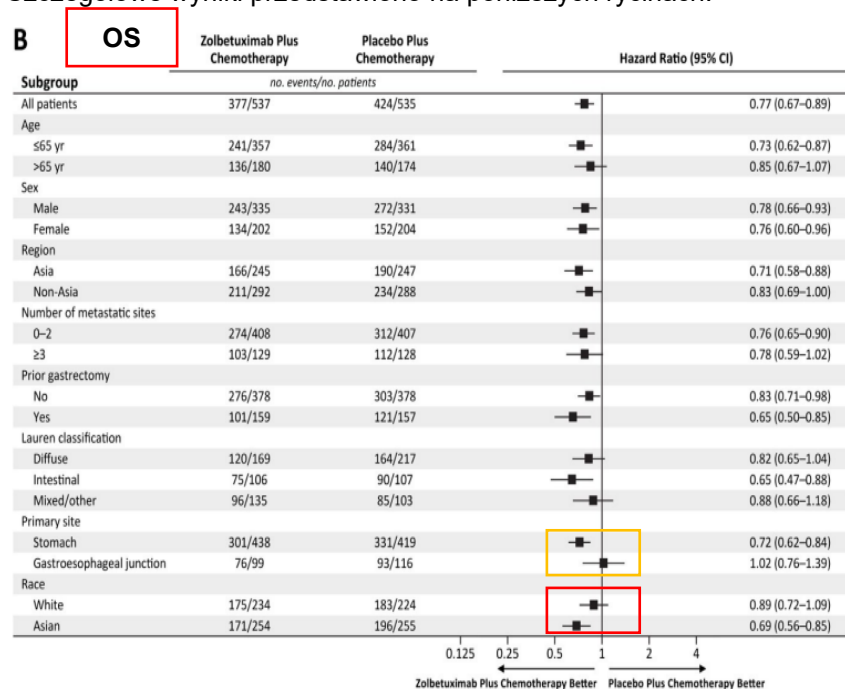
Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW

- Analiza podgrup

W ramach eksploracyjnej analizy skuteczności w podgrupach w badaniach SPOTLIGHT i GLOW obserwowano różnicę w PFS i OS pomiędzy pacjentami rasy białej i pochodzenia azjatyckiego. Zgodnie z metaanalizą badań SPOTLIGHT i GLOW u pacjentów rasy kaukaskiej różnice w zakresie OS i PFS nie osiągnęły IS dla zolbetuksymabu w porównaniu z placebo (HR dla OS i PFS u pacjentów rasy białej wynosił odpowiednio 0,89 [95% CI: 0,72; 1,09] i 0,88 [95% CI: 0,70; 1,1], natomiast u pacjentów pochodzenia azjatyckiego HR dla OS i PFS wynosił odpowiednio 0,69 [95% CI: 0,56; 0,85] i 0,58 [95% CI: 0,46; 0,72].

Brak spójności wyników OS i PFS z analizą ITT raportowano również w przypadku podgrupy pacjentów z guzem połączenia żołądkowo-przełykowego (brak IS różnic w zakresie OS i PFS w populacji GEJ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych rycinach.



Rysunek 3. ZOLB+CHT vs. PLC+CHT (SPOTLIGHT/GLOW) - przeżycie całkowite (OS) – wykres B; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - wykres A

Odpowiedź na leczenie

Wyniki analizy końcowej dla mediany obserwacji wynoszącej łącznie 32,7 mies. wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie ZOLB+CHT względem osób leczonych PLC+CHT. Istotnych statystycznie różnic dla porównania ZOLB+CHT vs. PLC+CHT nie odnotowano w odniesieniu do szansy wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz stabilizacji choroby. Częstość występowania progresji choroby była niższa w grupie zolbetuksymabu w porównaniu do samej chemioterapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Punkt końcowy | Badanie | Interw. | N | n (%) | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT* | | | |
|--|--------------------------|----------|-----|------------|------------------------------|-----------------------|---|--|
| | | | | | OR (95%CI) | NNT/NNH (95% CI) | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności |
| Populacja ITT – analiza końcowa | | | | | | | | |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 283 | 136 (48,1) | 1,02 (0,73; 1,42) p=0,898 | - | OR=1,08 (0,85; 1,37) p=0,533 common effects model | Cochran Q=0,23(df=1) p=0,631 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 282 | 134 (47,5) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 108 (42,5) | 1,15 (0,81; 1,64) p=0,438 | - | | |
| | | PLC+CHT | 253 | 99 (39,1) | | | | |
| | | PLC+CHT | 253 | bd | | | | |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 283 | 21 (7,4) | 1,66 (0,81; 3,38) p=0,164 | - | OR=1,94 (1,06; 3,54) p=0,031 NNT= 36 (19; 340) common effects model | Cochran Q=0,59(df=1) p=0,444 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 282 | 13 (4,6) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 11 (4,3) | 2,82 (0,89; 8,97) p=0,08 | - | | |
| | | PLC+CHT | 253 | 4 (1,6) | | | | |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 283 | 115 (40,6) | 0,91 (0,65; 1,27) p=0,584 | - | OR=0,96 (0,75; 1,23) p=0,765 common effects model | Cochran Q=0,23(df=1) p=0,630 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 282 | 121 (42,9) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 97 (38,2) | 1,03 (0,72; 1,47) p=0,882 | - | | |
| | | PLC+CHT | 253 | 95 (37,5) | | | | |
| Stabilizacja choroby (SD) | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 283 | 44 (15,5) | 0,83 (0,54; 1,30) p=0,420 | - | OR= 0,81 (0,59; 1,10) p=0,172 common effects model | Cochran Q=0,04(df=1) p=0,835 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 282 | 51 (18,1) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 47 (18,5) | 0,78 (0,51; 1,20) p=0,262 | - | | |
| | | PLC+CHT | 253 | 57 (22,2) | | | | |
| Progresja choroby (PD) | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 283 | 15 (5,3) | 0,87 (0,43; 1,78) p=0,708 | - | OR= 0,58 (0,35; 0,94) NNT=30 (16; 251) p=0,029 common effects model | Cochran Q=2,36(df=1) p=0,125 I ² (inconsistency)=57,62% |
| | | PLC+CHT | 282 | 17 (6,0) | | | | |
| | | ZOLB+CHT | 254 | 12 (4,7) | 0,40 (0,20; 0,80) | NNT=16 (9; 61) | | |

| Punkt końcowy | Badanie | Interw. | N | n (%) | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT* | | | |
|---------------|---------------------|---------|-----|-----------|-----------------------|------------------|----------------------|-------------------------|
| | | | | | OR (95%CI) | NNT/NNH (95% CI) | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności |
| | GLOW (Shitara 2024) | PLC+CHT | 253 | 28 (11,1) | p=0,010 | | | |

Analiza końcowa: SPOTLIGHT z datą odcięcia danych na 08.09.2023 r. oraz GLOW z datą odcięcia danych na 12.01.2024 r.;

*Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

Jakość życia wg EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, ogólna ocena bólu (GP)

Zgodnie z metaanalizą ZOLB+CHT pozwala na utrzymanie wyjściowego statusu jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30 zarówno dla ogólnej oceny GHS/QoL, jak również w obszarze funkcjonowania fizycznego oraz w zakresie działań niepożądanych tak jak nudności i wymioty (brak istotnych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych).

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących pogorszenia jakości życia wg QLQ-OG25 (ból brzucha/dyskomfort).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena jakości życia – różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Skala jakości życia ^a | Badanie | Okres obs. ^a | Interw. | N | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT | | | |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------|----------|-----|---------------------------|-----------------------------------|---|--|
| | | | | | Średnia zmiana LSM (SE) * | Różnica średnich zmian (95% CI) * | Wynik metaanalizy (95% CI) | Ocena heterogeniczności |
| EORTC QLQ-C30 GHS/QoL | SPOTLIGHT (Lordick 2023a) | Cykl 9 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 283 | 1,65 (1,60) | -2,54 (-7,02; 1,93) p=0,263 | WMD=0,95 (-6,88; 8,76) p=0,812 random effect model | Cochran Q=3,26(df=1) p=0,071 I ² (inconsistency)=69,29% |
| | | | PLC+CHT | 282 | 4,20 (1,77) | | | |
| | GLOW (Lordick 2023a) | Cykl 17 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 254 | -0,04 (2,43) | 5,51 (-1,82; 12,84) p=0,139 | | |
| | | | PLC+CHT | 253 | -5,55 (2,89) | | | |
| EORTC QLQ-C30 funkcjonowanie fizyczne | SPOTLIGHT (Lordick 2023a) | Cykl 9 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 283 | -5,68 (1,77) | -6,02 (-10,85; -1,19) p=0,015 | WMD=-2,69 (-9,45; 4,07) p=0,435 random effect model | Cochran Q=3,17(df=2) p=0,075 I ² (inconsistency)=68,50% |
| | | | PLC+CHT | 282 | 0,34 (1,88) | | | |
| | GLOW (Lordick 2023a) | Cykl 17 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 254 | -2,05 (1,88) | 0,88 (-4,67; 6,43) p=0,753 | | |
| | | | PLC+CHT | 253 | -2,93 (2,19) | | | |
| EORTC QLQ-C30 nudności, wymioty | SPOTLIGHT (Lordick 2023a) | Cykl 9 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 283 | -3,38 (1,64) | -1,07 (-5,61; 3,47) 0,642 | WMD=-2,16 (-5,86; 1,54) p=0,252 common effect model | Cochran Q=0,50(df=2) p=0,478 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | | PLC+CHT | 282 | -2,31 (1,80) | | | |
| | GLOW (Lordick 2023a) | Cykl 17 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 254 | -0,95 (1,89) | -3,97 (09,57; 1,98) 0,192 | | |
| | | | PLC+CHT | 253 | 2,85 (2,31) | | | |
| Ogólna ocena bólu (GP) | SPOTLIGHT (Lordick 2023a) | Cykl 9 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 283 | -6,85 (1,86) | 2,27 (-2,97; 7,51) p=0,394 | WMD=2,13 (-2,24; 6,49) p=0,339 common effect model | Cochran Q=0,01(df=2) p=0,933 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | | PLC+CHT | 282 | -9,12 (2,08) | | | |
| | | Cykl 17 (dzień 1) | ZOLB+CHT | 254 | -5,39 (2,32) | 1,88 (-5,30; 9,07) | | |

| Skala jakości życia [§] | Badanie | Okres obs. [^] | Interw. | N | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT | | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|---------|-----|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | | | | | Średnia zmiana LSM (SE) * | Różnica średnich zmian (95% CI) * | Wynik metaanalizy (95% CI) | Ocena heterogeniczności |
| | GLOW (Lordick 2023a) | | PLC+CHT | 253 | -7,27 (2,88) | p=0,604 | | |

[§] W badaniu SPOTLIGHT ocenę punktów końcowych przeprowadzono w cyklu 9 (dzień 1); w badaniu GLOW ocenę przeprowadzono w cyklu 17 (dzień 1); * Obliczono przez autorów abstraktu Lordick 2023a;

[^]Okres obserwacji tj. oceniany punkt czasowy dla którego były raportowane wyniki średnich zmian

GP– ang. *global pain*

Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (ang. time to confirmed deterioration, TTCD)

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (ZOLB+CHT vs. PLC+CHT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) w zakresie: jakości życia wg EORTC QLQ-C30-ogółem (GHS/QOL), jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego, jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w zakresie bólu brzucha/odczuwanego dyskomfortu, jakości życia w ogólnej ocenie bólu (ang. *global pain*), jakości życia wg skali EQ-5D-5L (VAS).

Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy kontrolnej w prawdopodobieństwie wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w zakresie objawów choroby: nudności i wymioty.

Szczegółowe wyniki zawarto w rozdz. 3.3.5.1. AKL wnioskodawcy.

- **Porównanie pośrednie: zolbetuksymab + CHT vs niwolumab + CHT/pembrolizumab + CHT**

W ramach metaanalizy sieciowej wnioskodawcy uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności: PFS, OS, poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) oraz punkty końcowe dot. oceny jakości życia.

Mając na uwadze fakt, że oceniana interwencja jest terapią zarejestrowaną niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, analiza pośrednia ZOLB+CHT vs. komparatory (NIV+CHT, PEMB+CHT) została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (w zależności od dostępności danych wyjściowych: populacja ITT lub FAS). Należy dodać, że dla ocenianej interwencji nie zidentyfikowano wyników oceniających zastosowanie ZOLB+CHT w podgrupach pacjentów ze względu na status ekspresji PD-L1 tj. subpopulacji z PD-L1 wg skali CPS \geq 5 lub CPS $>$ 10.

Ponadto na prośbę Agencji, autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili dodatkową analizę NMA porównującą ocenianą interwencję ZOLB+CHT (wyniki dla populacji ITT) z NIV+CHT oraz PEM+CHT dla wyodrębnionych podgrup pacjentów uzależnionych od statusu ekspresji PD-L1 tj. populacji z PD-L1 wg CPS \geq 5 dla NIV+CHT oraz PD-L1 wg skali CPS \geq 10 dla PEM+CHT. Jednocześnie należy zaznaczyć ograniczoną wiarygodność takiego porównania, ponieważ porównanie wyników dla zolbetuksymabu w populacji ogólnej — tj. niezależnie od statusu lub poziomu ekspresji PD-L1 – z wynikami odpowiednio zawężonymi do populacji pacjentów z PD-L1 określonym wg skali CPS \geq 5 (dla NIV+CHT) oraz CPS \geq 10 (dla PEM+CHT) obarczone jest istotną heterogenicznością kliniczną.

Przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują na

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi ZOLB+CHT (populacja ITT) vs. NIV+CHT (podgrupa z PD-L1 wg CPS \geq 5) oraz ZOLB+CHT (populacja ITT) vs. PEMB+CHT (podgrupa z PD-L1 wg skali CPS \geq 10)

Wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy sieciowej wskazują na

Tabela 14. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania ZOLB+CHT vs. wybrane komparatory – OS i PFS (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Porównywane interwencje | Populacja ITT | | Populacja ITT dla ZOLB vs podgrupy w zależności od ekspresji PD-L1 wg CPS dla NIV i PEM* | |
|--|---------------|------------|--|------------|
| | [redacted] | | [redacted] | |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| OS | | | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ZOLB+CHT vs. PEMB+CHT | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| PFS | | | | |
| ZOLB+CHT (populacja ITT) vs. NIV+CHT (podgrupa z PD-L1 wg skali CPS ≥ 5) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ZOLB+CHT (populacja ITT) vs. PEMB+CHT (podgrupa z PD-L1 wg skali CPS ≥ 10) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

^model preferowany przez wnioskodawcę

^^model preferowany przez wnioskodawcę, z uwagi na heterogeniczności w zakresie porównywanych populacji,

*obliczenia dodatkowe przeprowadzone na prośbę AOTMiT

Odpowiedź na leczenie (ORR)

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy sieciowej [redacted]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania ZOLB+CHT vs. PEM+CHT – odpowiedź na leczenie (ORR, PR, CR) w populacji ITT (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|---|-------------|------------|
| | [redacted] | [redacted] |
| Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | [redacted] | [redacted] |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | [redacted] | [redacted] |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | [redacted] | [redacted] |

^model preferowany przez wnioskodawcę

Jakość życia

W zakresie porównania ZOLB+CHT vs. NIV+CHT jedynym wspólnym narzędziem oceny jakości życia wykorzystanym we włączonych do NMA badaniach była skala EQ-5D, natomiast w zakresie ZOLB+CHT vs. PEM+CHT skala EORTC QLQ-C30.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi ZOLB+CHT vs. PEM+CHT oraz ZOLB+CHT vs. NIV+CHT [redacted]

Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania ZOLB+CHT vs. wybrane komparatory – TTCD, TTDD (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Porównywane interwencje | HR (95% CI) | |
|---|-------------|--|
| | | |
| Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QOL | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia (TTDD) wg EQ-5D dla VAS | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |

^model preferowany przez wnioskodawcę

- **Wyniki analizy efektywności praktycznej**

Wyniki oceny efektywności praktycznej dla produktu leczniczego Vyloy płynące ze zidentyfikowanych badań (Shimozaki 2025, Yakuwa 2025, ILUSTRO wskazują, że leczenie zolbetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią CAPOX lub FOLFOX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy wykazują obecność CLDN18.2 prowadzi do wydłużenia mediany PFS, uzyskania wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie ORR przy utrzymaniu dobrego stanu zdrowia pacjentów (brak pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem). Oceniana interwencja była terapią o korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz dobrze tolerowana przez analizowaną populację pacjentów. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu do efektywności eksperymentalnej (tj. badań RCT). Ponadto, zastosowany w badaniu Shimozaki 2025 protokół zarządzania toksycznością żołądkowo-jelitową po stronie ocenianej interwencji (tj. np. zastosowana premedykacja, czasowe przerwanie infuzji ZOLB) pozwolił na uzyskanie istotnego zmniejszenia częstości wystąpienia wymiotów do poziomu porównywalnego z samą chemioterapią.

Celem retrospektywnego, jednośrodkowego badania Narita 2025 była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania terapii zolbetuksymabu w ramach standardowej opieki medycznej, w populacji 24 dorosłych pacjentów z zaawansowanym, HER2-ujemnym, CLDN18.2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego. Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,8 miesiąca u pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję jako pierwszą linię leczenia.

Spośród 14 pacjentów, którzy otrzymali ZOLB w ramach terapii pierwszego rzutu, podgrupa pacjentów z chorobą mierzalną obejmowała 3 pacjentów: 1 pacjent uzyskał potwierdzoną odpowiedź częściową; PR, 1 pacjent miał progresję choroby, oraz 1 pacjent ze względu na krótki czas trwania leczenia nie był oceniany. Spośród 11 pacjentów bez mierzalnych zmian, 8 pacjentów sklasyfikowano jako nieosiągających całkowitej remisji/bez progresji choroby, u 2 wystąpiła progresja choroby, a 1 nie mógł być oceniony z powodu zgonu związanego z leczeniem. Mediana PFS w analizowanej podgrupie pacjentów 1-liniowych wyniosła 4,3 miesiąca. W ramach wniosków wskazano, że leczenie ZOL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było terapią dobrze tolerowaną, a zastosowanie odpowiedniego protokołu zarządzania toksycznością żołądkowo-jelitową skutecznie zmniejsza częstość występowania wymiotów/nudności wpływając na poprawę profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku.

Celem retrospektywnego, jednośrodkowego (Japonia) badania Yamamoto 2025 była ocena profilu bezpieczeństwa zastosowania terapii ZOLB+CHT (tj. w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub CAPOX). Zapalenie błony śluzowej żołądka stopnia 1. odnotowano u 20 pacjentów (34,5%) oraz stopnia 2. u 32 pacjentów (55,2%). Nie odnotowano przypadków 3. stopnia.

W ciągu pierwszych 6 tyg. leczenia jadłowstręt, nudności i wymioty wystąpiły odpowiednio u 91,4%, 91,4% oraz 39,7% pacjentów. Autorzy badania m.in. wskazują, że w populacji pacjentów otrzymujących ZOLB+CHT obserwowano wczesne, przemijające zapalenie błony śluzowej żołądka. Lepsze zrozumienie mechanizmów wystąpienia wczesnego zapalenia błony śluzowej żołądka może ułatwić odpowiednie leczenie żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych wywołanych przez zolbetuksymab.

- **Wyniki opracowań wtórnych**

Do AKL wnioskodawcy włączono 4 opracowania wtórne, tj. przeglądy systematyczne: Liu 2022, Liang 2023, de Moraes 2024 oraz Zhang 2024.

Metaanalizę sieciową przeprowadzona w ramach przeglądu Zhang 2024 obejmowała osiem badań z łączną liczbą 6 455 pacjentów. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy zolbetuksymabem + chemioterapią a

niwolumabem + chemioterapią w zakresie OS (HR = 0,98; 95% CI: 0,91–1,07) ani PFS (HR = 0,96; 95% CI: 0,88–1,05).

W przeglądzie Wang 2023 również przeprowadzono NMA porównującą różne schematy leczenia skojarzonego w pierwszej linii zaawansowanego raka żołądka. Analiza objęła 22 badania z udziałem łącznie 10 787 pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy niwolumabem + chemioterapią a zolbetuksymabem + chemioterapią pod względem OS (HR = 1,13; 95% CrI: 0,84–1,55), PFS (HR = 0,95; 95% CrI: 0,63–1,62) oraz częstości działań niepożądanych (RR = 1,19; 95% CI: 0,90–1,57).

Celem przeglądu Liu 2022 była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii celowanych i immunoterapii stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka. Do przeprowadzonej NMA włączono 31 badań, w tym 1 RCT dla ZOLB+CHT: FAST, 1 RCT dla NIV+CHT: CheckMate649 oraz 2 RCT dla PEM+CHT: KEYNOTE-062, KEYNOTE-590. Przeprowadzona NMA wykazała, że zastosowanie terapii ZOLB+CHT jest związane z statystycznie istotną poprawą OS (HR=0,53, 95% CI: 0,36–0,79) oraz PFS (HR=0,45, 95% CI: 0,25–0,81) względem CHT. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy niwolumabem/pembrolizumabem + chemioterapią a zolbetuksymabem + chemioterapią pod względem OS, PFS i AEs ≥ 3 stopnia.

W przeglądach Liang 2023 oraz de Moraes 2024 uwzględniono 3 badania RCT uwzględniające łącznie 1402 pacjentów (699 pacjentów w grupie ZOLB+CHT oraz 703 pacjentów w grupie CHT): FAST (umiarkowana ekspresja, CLDN18.2 $\geq 40\%$), SPOTLIGHT i GLOW (wysoka ekspresja CLDN18.2 $\geq 75\%$). Wykazano, iż zastosowanie terapii ZOLB+CHT stanowi statystycznie istotnie lepszą opcję leczenia względem CHT w zakresie OS, PFS i wystąpienia odpowiedzi całkowitej. Terapia ZOLB+CHT wiązała się z istotnie większą częstością wystąpienia niż CHT: AEs ≥ 3 stopnia, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych tj.: nudności (ogółem, ≥ 3 stopnia), wymiotów (ogółem, ≥ 3 stopnia), neutropenii (ogółem, ≥ 3 stopnia), utraty masy ciała (≥ 3 stopnia), zmniejszonego apetytu (ogółem, ≥ 3 stopnia) i obrzęków obwodowych (ogółem).

Szczegółowe wyniki zawarto w rozdz. 2. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio zolbetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (ZOLB+CHT) vs. placebo + chemioterapia (PLC+CHT) – metaanaliza badań SPOTLIGHT i GLOW

W przedmiotowej analizie weryfikacyjnej przedstawiano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego 32,7 mies. (SPOTLIGHT: 33,3 mies. oraz GLOW: 31,7 mies.) dostępnego w publikacji Shitara 2024 (analiza końcowa). Szczegółowe dane dla najkrótszego okresu obserwacji (interim 1) znajdują się w rozdz. 3.4 AKL wnioskodawcy.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Wyniki metaanalizy badań SPOTLIGHT i GLOW w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wskazują, że grupie leczonej ZOLB+CHT w porównaniu do grupy leczonej CHT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAEs oraz ciężkich TEAEs,

IS częściej w grupie interwencji występowały TEAE/ [redacted] (2,91/ [redacted] od analogicznej szansy w grupie kontrolnej); [redacted] od analogicznej szansy w grupie kontrolnej), TEAEs ≥ 3 stopnia (1,42 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej), TEAEs/ [redacted] /1,48 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej), TEAEs prowadzące do przerwania leczenia ZOLB lub PLC (1,78/3,15 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej), TEAEs prowadzące do zakłóceń dawkowania ogółem lub ZOLB/PLC (3,18/5,08 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej). Podczas najdłuższego okresu obserwacji nie zidentyfikowano danych dotyczących częstości występowania TRAEs ≥ 3 stopnia. Przy czym, w pierwszej analizie pośredniej raportowano IS częstsze TRAEs ≥ 3 stopnia w grupie ZOLB+CHT (1,83 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ogólny profil bezpieczeństwa zolbetuksymabu – metaanaliza badań SPOTLIGHT i GLOW (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | DCO^^ | Interw. | N | n (%) | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT | | | |
|----------------------------|--------------------------|-----------------|----------|-----|------------|-------------------------------|----------------|--|--|
| | | | | | | OR (95%CI), p | NNH (95% CI) | metaanaliza; p | Ocena heterogeniczności |
| TRAEs ogółem | SPOTLIGHT (Shitara 2023) | Interim 1 | ZOLB+CHT | 279 | 219 (78,5) | 2,25 (1,55; 3,27) p<0,001 | NNH=7 (5; 12) | OR=1,83 (1,42; 2,37) p<0,001 NNH= 8 (6; 13) common effect model | Cochran Q=2,20(df=1) p=0,138 I^2(inconsistency)=54,49% |
| | | | PLC+CHT | 278 | 172 (61,9) | | | | |
| | GLOW (EMA 2023) | | ZOLB+CHT | 254 | 144 (56,7) | 1,53 (1,07; 2,17) p=0,019 | NNH=10 (6; 57) | | |
| | | | PLC+CHT | 249 | 115 (46,2) | | | | |
| Ciężkie TEAEs | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 279 | 133 (47,7) | 1,05 (0,75; 1,47); p=0,764 | - | OR=0,99 (0,77; 1,25); p=0,905 common effect model | Cochran Q=0,31(df=1) p=0,575 I^2(inconsistency)=0,00% |
| | | | PLC+CHT | 278 | 129 (46,4) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | | ZOLB+CHT | 254 | 123 (48,4) | 0,92 (0,65; 1,30); p=0,625 | | | |
| | | | PLC+CHT | 249 | 126 (50,6) | | | | |
| Ciężkie TRAEs* | SPOTLIGHT | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 279 | 133 (47,7) | 1,05 (0,75; 1,47); p=0,764 | - | OR=0,99 (0,77; 1,25); p=0,905 common effect model | Cochran Q=0,31(df=1) p=0,575 I^2(inconsistency)=0,00% |
| | | | PLC+CHT | 278 | 129 (46,4) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | | ZOLB+CHT | 254 | 123 (48,4) | 0,92 (0,65; 1,30); p=0,625 | | | |
| | | | PLC+CHT | 249 | 126 (50,6) | | | | |
| TEAEs prowadzące do zgonu | SPOTLIGHT | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 279 | 5 (1,8) | 1,00 (0,29; 3,48) p=0,995 | - | OR=0,90 (0,39; 2,07) p=0,809 common effect model | Cochran Q=0,04(df=1) p=0,837 I^2(inconsistency)=0,00% |
| | | | PLC+CHT | 278 | 5 (1,8) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | | ZOLB+CHT | 254 | 6 (2,4) | 0,84 (0,28; 1,52) p=0,751 | | | |
| | | | PLC+CHT | 249 | 7 (2,8) | | | | |
| Przerwanie leczenia | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|--------------------|----------|-----|--------------------------|---|---------------------------------|---|---|
| Zgon Zdarzenia | SPOTLIGHT/GLOW (Shitara 2024) ^{^^} | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 532 | 39 (7,45) [^] | 0,99 (0,62; 1,57) p=0,97 | - | - | - |
| | | | PLC+CHT | 528 | 39 (7,38) [^] | | | | |
| Progresja choroby | SPOTLIGHT/GLOW (Shitara 2024) ^{^^} | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 532 | 267 (50,19) [^] | 0,44 (0,34; 0,56) p< 0,001 | NNT=6 (4; 8) | - | - |
| | | | PLC+CHT | 528 | 368 (69,70) [^] | | | | |
| Zdarzenia niepożądane | SPOTLIGHT/GLOW (Shitara 2024) ^{^^} | Analiza końcowa | ZOLB+CHT | 532 | 77 (14,47) [^] | 2,91 (1,86; 4,55) p< 0,001 | NNT=12 (8; 19) | - | - |
| | | | PLC+CHT | 528 | 29 (5,49) [^] | | | | |

[^]Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; ^{^^}Wyniki przedstawione łącznie dla dwóch badań (ang. *Combined Analysis*); * Zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z leczeniem w opinii badacza
TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*); TEAEs - zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, w grupie ZOLB+CHT istotnie statystycznie częściej względem PLC+CHT rejestrowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, neutropenia i astenia. W zakresie występowania biegunki, obwodowej neuropatii czuciowej, anemii, zmniejszonej liczby neutrofilii, zmęczenia, bólu brzucha, nadciśnienia tętniczego, zmniejszonej liczby płytek krwi oraz hypokalemii nie odnotowano IS różnic między analizowanymi interwencjami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – dane z badań SPOTLIGHT i GLOW, analiza końcowa (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interw, | N | n (%) | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT* | | | |
|--|--------------------------------|----------|-----|-----------|---|------------------------------|---|--|
| | | | | | OR (95%CI), p | NNT/NNH (95% CI) | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności |
| Poszczególne TEAE ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z analizowanych grup | | | | | | | | |
| Nudności | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 45 (16,1) | 2,62 (1,49; 4,61) p< 0,001 | 11 (7;25) | OR=2,94 (1,82; 4,74) p< 0,001 NNH=13 (9; 23) common effect model | Cochran Q=0,48(df=1) p=0,488 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 278 | 19 (6,8) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 22 (8,7) | 3,84 (1,53; 9,64) p=0,004 | 16 (10; 44) | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 6 (2,4) | | | | |
| Wymioty | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 45 (16,1) | 2,95 (1,64; 5,30) p< 0,001 | 10 (7; 21) | OR=3,22 (2,03; 5,13) p< 0,001 NNH=11 (8; 18) common effect model | Cochran Q=0,21(df=1) p=0,643 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 278 | 17 (6,1) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 31 (12,2) | 3,71 (1,73; 7,96) p< 0,001 | 12 (8;26) | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 9 (3,6) | | | | |
| Zmniejszony apetyt | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 17 (6,1) | 1,94 (0,85; 4,43) p=0,116 | - | OR=2,70 (1,41; 5,17) p=0,003 NNH=26 (16;69) common effect model | Cochran Q=1,36(df=1) p=0,243 I ² (inconsistency)=26,65% |
| | | PLC+CHT | 278 | 9 (3,2) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 17 (6,7) | 4,39 (1,46; 13,25) p=0,009 | 20 (12; 63) | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 4 (1,6) | | | | |
| Biegunka | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 12 (4,3) | 1,20 (0,51; 2,84) p=0,670 | - | OR=0,95 (0,55; 1,63) p=0,850 common effect model | Cochran Q=0,50(df=1) p=0,478 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 278 | 10 (3,6) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 15 (5,9) | 0,81 (0,40; 1,64) p=0,550 | - | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 18 (7,2) | | | | |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 12 (4,3) | 0,79 (0,36; 1,72) p=0,548 | - | OR=0,60 (0,30; 1,22) p=0,159 common effect model | Cochran Q=1,95(df=1) p=0,162 I ² (inconsistency)=48,80% |
| | | PLC+CHT | 278 | 15 (5,4) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 1 (0,40) | 0,16 (0,02; 1,34) p=0,091 | - | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 6 (2,40) | | | | |

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interw, | N | n (%) | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT* | | | | | |
|---|--------------------------|----------|-----|-----------|--|---------------------|--|--|---|---|
| | | | | | OR (95%CI), p | NNT/NNH (95% CI) | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności | | |
| Poszczególne TEAE ≥3 stopnia występujące u ≥5% pacjentów w co najmniej jednej z analizowanych grup | | | | | | | | | | |
| Neutropenia | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 79 (28,3) | 1,29 (0,88; 1,890) p=0,184 | - | OR=1,46 (1,03; 2,07) p=0,033 NNH=22 (12;245) common effect model | Cochran Q=2,07(df=1) p=0,150 I ² (inconsistency)=51,78% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 65 (23,4) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 18 (7,1) | 2,64 (1,08; 6,43) p=0,033 | 24 (12; 235) | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 7 (2,8) | | | | | | |
| Anemia | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 24 (8,6) | 0,91 (0,51; 1,63) p=0,757 | - | OR=0,97 (0,65; 1,44) p=0,866 common effect model | Cochran Q=0,07(df=1) p=0,790 I ² (inconsistency)=0,00% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 26 (9,4) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 29 (11,4) | 1,02 (0,59; 1,77) p=0,951 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 28 (11,2) | | | | | | |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 69 (24,7) | 1,00 (0,68; 1,46) p=0,981 | - | OR=1,02 (0,74; 1,40) p=0,918 common effect model | Cochran Q=0,04(df=1) p=0,841 I ² (inconsistency)=0,00% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 69 (24,8) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 26 (10,2) | 1,07 (0,60; 1,92) p=0,823 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 24 (9,6) | | | | | | |
| Zmęczenie | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 18 (6,1) | 1,21 (0,60; 2,45) p=0,598 | - | OR=1,03 (0,58; 1,84) p=0,909 common effect model | Cochran Q=0,56(df=1) p=0,453 I ² (inconsistency)=0,00% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 15 (5,4) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 7 (2,8) | 0,76 (0,28; 2,06) p=0,584 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 9 (3,6) | | | | | | |
| Astenia | SPOTLIGHT (Shitara 2023) | ZOLB+CHT | 279 | 20 (7,2) | 2,99 (1,24; 7,18) p=0,014 | - | - | - | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 7 (2,5) | | | | | | |
| | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 21 (7,5) | 3,15 (1,32; 7,54) p=0,010 | 20 (12; 72) | | | OR= 2,89 (1,39; 6,03) ; p=0,005 NNH=30 (18; 87) common effect model | Cochran Q=0,14(df=1) p=0,712 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 278 | 7 (2,5) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 7 (2,8) | 2,32 (0,59; 9,09) p=0,226 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 3 (1,2) | | | | | | |
| Ból brzucha | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 14 (5,0) | 2,05 (0,81; 5,15) p=0,129 | - | OR=0,89 (0,12; 6,95) p=0,915 random effect model | Cochran Q=3,11(df=1) p=0,078 I ² (inconsistency)=67,89% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 7 (2,5) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 1 (0,4) | 0,24 (0,03; 2,18) p=0,206 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 4 (1,6) | | | | | | |
| Zmniejszona liczba białych krwinek | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 8 (2,9) | 0,48 (0,20; 1,15) p=0,10 | - | OR=0,48 (0,24; 0,95) p=0,035 NNH= 41 (22; 444) common effect model | Cochran Q=0,00(df=1) p=0,992 I ² (inconsistency)=0,00% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 16 (5,8) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 5 (2,0) | 0,48 (0,16; 1,42) p=0,186 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 10 (4,0) | | | | | | |
| Nadciśnienie tętnicze | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 15 (5,4) | 1,52 (0,67; 3,45) p=0,314 | - | OR=1,63 (0,81; 3,30) p=0,173 common effect model | Cochran Q=0,10(df=1) p=0,749 I ² (inconsistency)=0,00% | | |
| | | PLC+CHT | 278 | 10 (3,6) | | | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 6 (2,4) | 1,98 (0,49; 8,02) p=0,337 | - | | | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 20 (8,0) | | | | | | |

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interw, | N | n (%) | ZOLB+CHT vs. PLC+CHT* | | | |
|---|--------------------------|----------|-----|----------|------------------------------|------------------|--|---|
| | | | | | OR (95%CI), p | NNT/NNH (95% CI) | Wynik metaanalizy; p | Ocena heterogeniczności |
| Poszczególne TEAE ≥3 stopnia występujące u ≥5% pacjentów w co najmniej jednej z analizowanych grup | | | | | | | | |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 3 (1,10) | 0,49 (0,12; 1,99) p=0,320 | - | OR=0,79 (0,44; 1,41) p=0,424 common effect model | Cochran Q=0,54(df=1) p=0,462 I ² (inconsistency)=0,00% |
| | | PLC+CHT | 278 | 6 (2,2) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 19 (7,5) | 0,88 (0,46; 1,68) p=0,693 | - | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 21 (8,4) | | | | |
| Hypokalemia | SPOTLIGHT (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 279 | 16 (5,7) | 1,63 (0,73; 3,66) p=0,236 | - | OR=1,10 (0,65; 1,88) p=0,719 common effect mode | Cochran Q=1,66 (df=1) p=0,197 I ² (inconsistency)=39,93% |
| | | PLC+CHT | 278 | 10 (3,6) | | | | |
| | GLOW (Shitara 2024) | ZOLB+CHT | 254 | 14 (5,5) | 0,80 (0,38; 1,65) p=0,540 | - | | |
| | | PLC+CHT | 249 | 17 (6,8) | | | | |

bd- brak danych; Analiza końcowa: SPOTLIGHT z datą odcięcia danych na 08.09.2023 r. oraz GLOW z datą odcięcia danych na 12.01.2024 r. *Obliczone przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

W ramach analizy występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem (wszystkie stopnie nasilenia wg NCI-CTCAE), dla grupy ZOLB+CHT, wyniki analizy końcowej wskazują na istotnie statystycznie wyższą, względem osób leczonych PLC+CHT częstość występowania nudności, wymiotów, zmniejszonego apetytu, obrzęku obwodowego, bólu w górnej części brzucha, hipalbuminemii oraz hipokalcemii. Istotną statystycznie korzyść pacjentów leczonych schematem z zolbetuksymabem obserwowano w zakresie wystąpienia bólu brzucha.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: biegunka, neuropatia obwodowa, neutropenia, anemia, zaparcia, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmęczenie, astenia, zapalenie jamy ustnej, spadek masy ciała, gorączka, zmniejszenie liczby białych krwinek, hipokaliemia, zwiększenie aktywności AST, parestezja, dysgeuzja, zmniejszenie liczby płytek krwi, zawroty głowy, zwiększenie aktywności ALT, ból pleców, ból głowy, bezsenność, małopłytkowość, kaszel, duszność, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa oraz hipestezja.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia zolbetuksymabem obserwowanych zarówno w badaniu SPOTLIGHT, jak również GLOW należą nudności, wymioty oraz zmniejszony apetyt.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 4.8.2 AKL wnioskodawcy.

• **Porównanie pośrednie zolbetuksymab + CHT vs niwolumab + CHT/pembrolizumab + CHT**

Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa



Przeprowadzona analiza sieciowa dla porównania ZOLB+CHT vs. NIVO+CHT oraz ZOLB+CHT vs. PEM+CHT wykazała,



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania ZOLB+CHT vs. wybrane komparatory – zdarzenia niepożądane ogółem (AEs ogółem oraz TEAE ≥3 stopnia) (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|--|-------------|--|
| | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE) | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia | | |

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|---|-------------|--|
| | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ciężkie AEs ogółem) | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ciężkie TRAEs) | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TRAEs ogółem) | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥3 stopnia (TRAEs ≥3 stopnia) | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy sieciowej wskazują, że u chorych przyjmujących ZOLB+CHT

Dla schematu ZOLB+CHT . W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania ZOLB+CHT vs. wybrane komparatory – poszczególne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|---------------------------|-------------|--|
| | | |
| Nudności | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Wymioty | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszony apetyt | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Anemia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Biegunka | | |

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|--|-------------|--|
| | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Neutropenia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zaparcia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmęczenie | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy AST | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Ból brzucha | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Astenia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |

Wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej wskazują, że u chorych przyjmujących ZOLB+CHT

Zastosowanie terapii z zolbetuksymabem było związane z

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych

Wyniki dotyczące poszczególnych TEAEs ≥ 3 stopnia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania ZOLB+CHT vs. wybrane komparatory – poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (źródło: AKL wnioskodawcy)

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|---|-------------|--|
| | | |
| Nudności ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Wymioty ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszony apetyt ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Biegunka ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Obwodowa neuropatia czuciowa ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Neutropenia ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Anemia ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmęczenie ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Astenia ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Ból brzucha ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszona liczba białych krwinek ≥ 3 stopnia | | |

| Porównywane interwencje | OR (95% CI) | |
|---|-------------|--|
| | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Zmniejszona liczba płytek krwi ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |
| Hypokalemia ≥ 3 stopnia | | |
| ZOLB+CHT vs. NIV+CHT | | |
| ZOLB+CHT vs. PEM+CHT | | |

^

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA) dla porównania:

- ZOLB+CHT vs CHT;
- ZOLB+CHT vs NIV+CHT;
- ZOLB+CHT vs PEM+CHT.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania⁵:

- ZOLB+CHT vs NIV+CHT;
- ZOLB+CHT vs PEM+CHT.

Porównywane interwencje

Zolbetuksymab (ZOLB) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) zawierającą kapecytabinę i oksaliplatinę (CAPOX) lub fluorouracyl, oksaliplatinę oraz leukoworynę (FOLFOX) porównano z:

- chemioterapią standardową (CHT);
- niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią (NIV+CHT);
- pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+CHT).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci w I linii leczenia z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność kładyny 18.2, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną, tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (15 lat).

Model

W analizie wykorzystano dostarczony przez wnioskodawcę model PSM (ang. *partitioned survival model*) wykonany w programie MS Excel. Model bazuje na modelowaniu krzywych przeżycia, składa się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia:

- Stan przed progresją (ang. pre-progression);
- Stan po progresji (ang. post-progression);
- Zgon (ang. death).

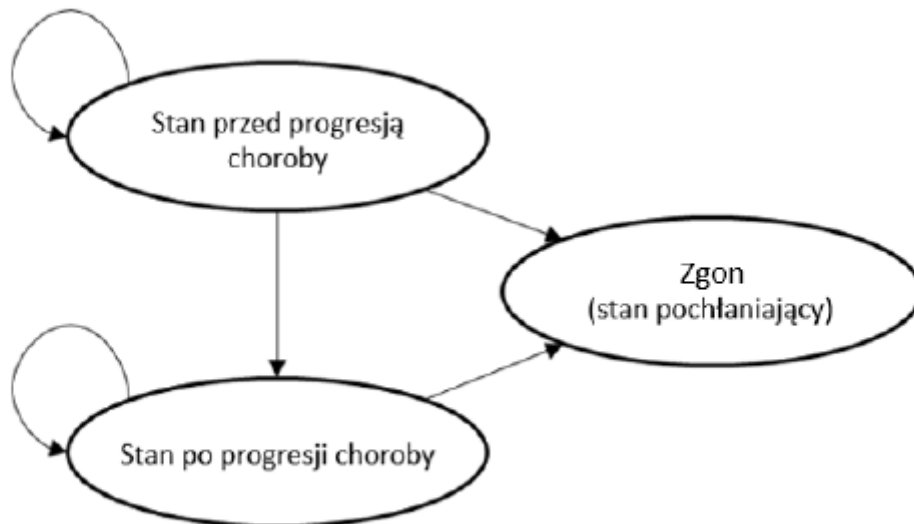
W dowolnym momencie horyzontu czasowego suma pacjentów znajdujących się w dowolnym stanie zdrowia wynosi 100%.

⁵ Wariant dodatkowy przeprowadzony na prośbę analityków Agencji na pismo ws. wymagań minimalnych

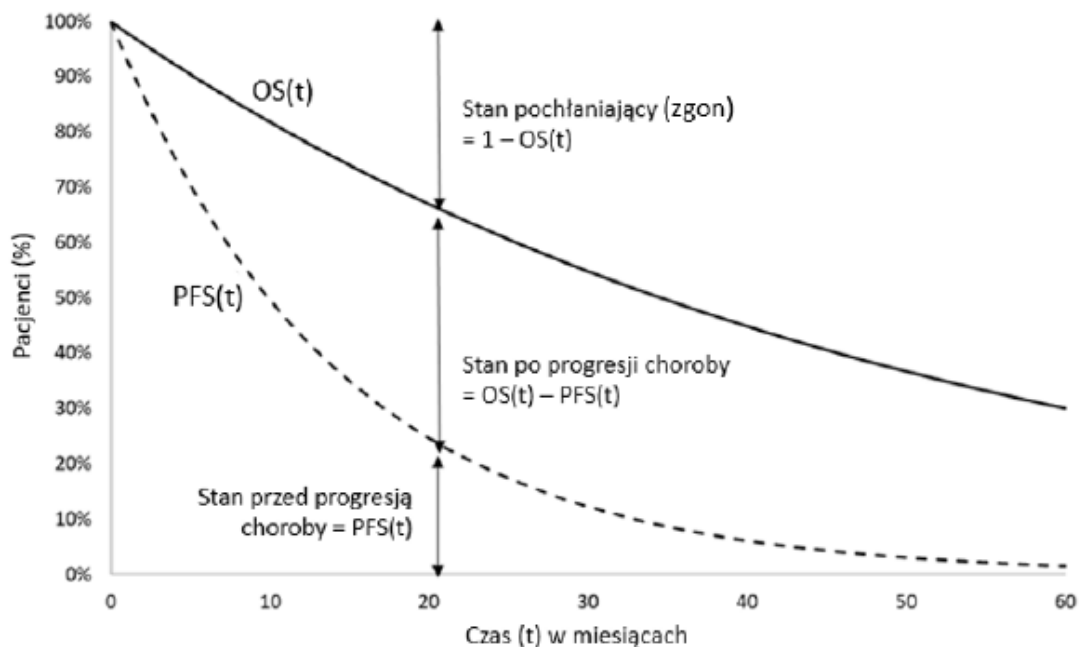
W stanie przed progresją pacjenci otrzymują leczenie pierwszej linii zgodnie z ustalonym schematem dawkowania, uwzględniając czas trwania terapii (DoT). Przebieg choroby modelowany jest na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia. Zgodnie z tymi krzywymi pacjenci mogą doświadczyć progresji choroby (przechodząc do stanu „po progresji”, w którym pozostają aż do zgonu) lub umrzeć bez wcześniejszej progresji.

W stanie po progresji część chorych otrzymuje leczenie drugiej linii, jednak skuteczność tych terapii nie była modelowana odrębnie – założono, że ich wpływ został odzwierciedlony w krzywej OS. (...)

Struktura modelu ekonomicznego przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego (źródło: rozdz. 2.2. AE wnioskodawcy)



Rysunek 5. Ilustracja modelu podzielonego przeżycia (PSM) (źródło: rozdz. 2.2. AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dane dotyczące wejściowej charakterystyki pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego zaczerpnięto z badań GLOW i SPOTLIGHT.

Tabela 22. Charakterystyka wejściowa pacjentów w modelu (wg AE wnioskodawcy)

| Parametr | Wartość parametru | Źródło |
|--|-------------------|--------------------------|
| Średni wiek | | RCT GLOW i RCT SPOTLIGHT |
| Odsetek mężczyzn | | |
| Średnia powierzchnia ciała [m ²] | | |
| Średnia masa ciała [kg] | | |

Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne dla parametrycznych krzywych przeżycia, tj. PFS i OS dla ramienia CHT zostały opracowane na podstawie danych z badań GLOW i SPOTLIGHT. Następnie, w odniesieniu do tych krzywych zastosowano wartości HR uzyskane z NMA (przedstawionego przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej), określając skuteczność pozostałych terapii, tj. ZOLB+CHT, NIV+CHT; PEM+CHT.

Ponadto, w zakresie modelowania skuteczności leczenia uwzględniono czas trwania terapii (DoT). W przypadku ramion ZOLB+CHT oraz CHT, krzywe parametryczne zostały opracowane na podstawie danych z badań GLOW i SPOTLIGHT. W przypadku NIW+CHT oraz PEM+CHT dane dot. czasu trwania leczenia przyjęto na podstawie median DoT pochodzących z badań CheckMate-649 oraz KEYNOTE-859.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto założenie o równoważności skuteczności klinicznej wszystkich trzech terapii, poprzez zastosowanie wartości HR odpowiadających terapii ZOLB+CHT dla wszystkich porównań względem CHT.

Szczegółowe informacje oraz komentarz dot. skuteczności przedstawiono w rozdz. 4 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty interwencji (ZOLB+CHT; CHT (CAPOX, FOLFOX); NIW+CHT; PEM+CHT),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania (leczenia w PL, leczenia poza PL, stanu pacjenta przed progresją choroby, stanu pacjenta po progresji choroby),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki paliatywnej,

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe leków uwzględnione w analizie.

Tabela 23. Koszty jednostkowe leków w modelu wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

| Substancja czynna | Koszty za 1 mg [PLN] | | Liczba mg/opakowanie CHT | Koszt/opakowanie [PLN] | |
|---|----------------------|----------|--------------------------|------------------------|-------|
| | bez RSS | Z RSS | | bez RSS | Z RSS |
| Pierwsza linia leczenia – CHT | | | | | |
| Leukoworyna | 0,3423 # | 0,3416 ^ | 200 mg | 68,46 | 68,33 |
| Fluorouracyl | 0,0606 # | 0,0130 ‡ | 1 000 mg | 60,65 | 13,03 |
| Kapecytabina | 0,0055 # | 0,0027 ‡ | 500 mg | 2,76 | 0,40 |
| Oksaliplatyna | 0,6462 # | 0,4431 ‡ | 50 mg | 32,31 | 22,15 |
| Pierwsza linia leczenia – terapie skojarzone z CHT | | | | | |
| Zolbetuksymab | | | | | |

| Substancja czynna | Koszty za 1 mg [PLN] | | Liczba mg/opakowanie CHT | Koszt/opakowanie [PLN] | |
|-----------------------------|----------------------|-----------|--------------------------|------------------------|----------|
| | bez RSS | Z RSS | | bez RSS | Z RSS |
| | | | | | |
| Niwolumab | 67,7218 * | 36,1682 † | 40 mg | 2 708,87 | 1 446,73 |
| Pembrolizumab | 149,2760 * | 66,0706 † | 100 mg | 14 927,60 | 6 607,06 |
| Druga linia leczenia | | | | | |
| Docetaksel | 1,7170 # | 1,1119 ‡ | 160 mg | 274,72 | 177,91 |
| Irynotekan | 0,4809 # | 0,2294 ‡ | 100 mg | 48,09 | 22,94 |
| Paklitaksel | 0,5430 # | 0,3845 ‡ | 100 mg | 54,30 | 38,45 |
| Ramucyrumab | 17,3094 * | 12,9035 † | 100 mg | 1 730,94 | 1 290,35 |

* Średnie ceny jednostkowe za mg substancji wyznaczone w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ.

Średnie ceny jednostkowe za mg substancji wyznaczone w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ ważone udziałami opakowań leków w okresie styczeń-grudzień 2024 r. zgodnie z Raportem refundacyjnym NFZ.

^ Średnia cena z przetargów szpitalnych rozstrzygniętych w latach 2024-2025.

† Rozliczona cena jednostkowa za mg substancji w okresie styczeń-grudzień 2024 r. obliczona na podstawie Raportu refundacyjnego NFZ (kwota refundacji) oraz sprawozdania z działalności NFZ.

‡ Cena z komunikatu DGL w sprawie rozliczenia substancji czynnych w chemioterapii za marzec 2025 r.

^ Średnia cena z przetargów szpitalnych rozstrzygniętych w latach 2024-2025.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uzyskane w badaniach SPOTLIGHT i GLOW na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L. Wnioskodawca założył, że użyteczność stanów zdrowia jest niezależna od leczenia, dlatego dane zostały ujednolicone dla wszystkich ramion terapeutycznych.

Wszystkie dostępne pomiary EQ-5D-5L zostały uwzględnione w analizie użyteczności. Wyniki 5L przekształcono na EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez NICE Decision Support Unit na podstawie zestawu danych EEPURU.

Spśród dostępnych w modelu globalnym zestawów wag użyteczności do przeliczenia odpowiedzi EQ-5D-3L na wartości użyteczności wybrano metodologię opisaną w pracy Finch 2022, która łączy technikę złożonej metody wymiany czasu życia (ang. composite time trade-off) oraz eksperymentu wyboru dyskretnego (ang. discrete choice experiment).

W wyniku wyszukiwania systematycznych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji choroby w nowotworach żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego odnaleziono publikację Shiroiwa 2011 na podstawie, której przyjęto wartości użyteczności w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca w modelu uwzględnił spadek użyteczności związany z wiekiem. W modelu zastosowano korekty wartości użyteczności stanów zdrowia w czasie dla populacji ogólnej, dopasowanej do wieku i płci pacjentów. W populacji ogólnej proporcje płci przyjęto na podstawie danych z badań GLOW i SPOTLIGHT, z kolei użyteczności w populacji ogólnej przyjęto na podstawie Golicki 2021.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy przyjęto współczynnik korekcyjny równy 1,2 powołując się na wytyczne NICE, które zalecają, aby w modelach z długim horyzontem czasowym uwzględniać zmiany jakości życia wynikające z poziomu ciężkości przebiegu choroby.

Tabela 24. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

| Stan zdrowia | Wartość użyteczności (SE) | Źródło |
|----------------------|---------------------------|---|
| Przed progresją (PF) | | Obliczenia autorów modelu globalnego oparte na połączonych danych z badań SPOTLIGHT i GLOW, zgodnie z metodyką Finch 2022 |
| Po progresji (PD) | | |
| Zgon | 0,00 (0,000) | Założenie wnioskodawcy |

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1.1. CUA

ZOLB+CHT vs CHT; NIV+CHT; PEM+CHT – analiza kosztów użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ZOLB+CHT w miejscu CHT, NIV+CHT oraz PEM+CHT jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ZOLB+CHT vs CHT wynosił [redacted] dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT wynosił [redacted] oraz dla porównania ZOLB+CHT vs PEM+CHT wynosił [redacted] w wariancie z RSS. Oszacowanie wartości ICUR znajdują się powyżej progu dla wszystkich przeprowadzonych porównań.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej - analiza kosztów użyteczności (źródło: AE wnioskodawcy)

| Parametr | ZOLB+CHT | CHT | NIV+CHT | PEM+CHT |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Zestawienie efektów zdrowotnych | | | | |
| Efekt [QALY] | [redacted] | 1,38 | 1,78 | 1,81 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | / | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Współczynnik korekcyjny | 1,2 | | | |
| Efekt inkrementalny po uwzględnieniu współczynnika korekcyjnego [QALY] | / | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Zestawienie kosztów | | | | |
| Z RSS | | | | |
| Koszt leczenia [PLN] | [redacted] | 88 309 | 236 727 | 262 217 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | / | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR [PLN/QALY] | / | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Bez RSS | | | | |
| Koszt leczenia [PLN] | [redacted] | 102 755 | 385 282 | 496 867 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | / | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR [PLN/QALY] | / | 686 689 | 1 388 918 | dominacja |

CHT – chemioterapia, NIV – niwolumab; PEM – pembrolizumab ZOLB – zolbetuksymab

5.2.1.2. CMA

ZOLB+CHT vs NIV+CHT; PEM+CHT – analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych dodatkowo przedstawił analizę minimalizacji kosztów dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT oraz ZOLB+CHT vs PEM+CHT.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, średnie koszty leczenia pacjenta z populacji docelowej, z uwzględnieniem RSS wynoszą [redacted] dla ZOLB+CHT [redacted] 236 551 PLN dla NIV+CHT (w tym 184 748 PLN to koszt leku) oraz 262 017 PLN dla PEM+CHT (w tym 208 003 PLN to koszt leku). Terapia ZOLB+CHT [redacted] niż terapia NIV+CHT oraz terapia PEM+CHT. Oszacowana różnica w

kosztach sumarycznych pomiędzy ZOLB+CHT oraz NIV+CHT przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted] a pomiędzy ZOLB+CHT oraz PEM+CHT przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted]

Z kolei w wariantcie bez RSS, średnie koszty leczenia pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie dożywoćtnym wynoszą [redacted] dla ZOLB+CHT (w tym [redacted]), 385 013 PLN dla NIV+CHT (w tym 333 210 PLN to koszt leku) oraz 496 593 PLN dla PEM+CHT (w tym 442 579 PLN to koszt leku). Terapia ZOLB+CHT jest droższa niż terapia NIV+CHT oraz jest tańsza niż terapia PEM+CHT. Różnica w oszacowanych kosztach sumarycznych pomiędzy ZOLB+CHT oraz NIV+CHT wynosi 103 025 PLN, a pomiędzy ZOLB+CHT oraz PEM+CHT wynosi -8 556 PLN.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej - analiza minimalizacji kosztów (źródło: Uzupelnienie do raportu HTA wnioskodawcy)

| Parametr | | ZOLB+CHT | NIV+CHT | PEM+CHT |
|---|----|------------|----------------|----------------|
| Z RSS | | | | |
| Koszty leków [PLN] | PF | [redacted] | 162 908 | 181 591 |
| | PD | [redacted] | 21 840 | 26 412 |
| Koszt podania [PLN] | PF | 19 471 | 16 310 | 17 339 |
| | PD | 7 654 | 5 521 | 6 677 |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | | 3 133 | 3 652 | 3 525 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN] | PF | 10 098 | 9 836 | 9 989 |
| | PD | 2 580 | 2 580 | 2 580 |
| Koszty opieki paliatywnej [PLN] | | 13 904 | 13 904 | 13 904 |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | [redacted] | 236 551 | 262 017 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | | [redacted] | [redacted] |
| Bez RSS | | | | |
| Koszty leków [PLN] | PF | [redacted] | 304 625 | 408 010 |
| | PD | [redacted] | 28 585 | 34 569 |
| Koszt podania [PLN] | PF | 19 471 | 16 310 | 17 339 |
| | PD | 7 654 | 5 521 | 6 677 |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | | 3 133 | 3 652 | 3 525 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN] | PF | 10 098 | 9 836 | 9 989 |
| | PD | 2 580 | 2 580 | 2 580 |
| Koszty opieki paliatywnej [PLN] | | 13 904 | 13 904 | 13 904 |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | [redacted] | 385 013 | 496 593 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | | 103 025 | -8 556 |

CHT – chemioterapia, NIV – niwolumab; PD – po progresji choroby (ang. progression disease); PEM – pembrolizumab, PF – przed progresją choroby (ang. progression-free) ZOLB – zolbetuksymab

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania wykazującego wyższość ZOLB nad jednym z komparatorów, tj. CHT, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy zostały oszacowane dla obowiązującego progu opłacalności kosztowej, który na dzień złożenia wniosku był aktualny i wynosił 217 671 PLN/QALY. Wyniki analizy progowej dla aktualnego progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY zostały przedstawione w ramach obliczeń własnych Agencji.

ZOLB+CHT vs CHT

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED], a w wariancie bez RSS: [REDACTED] dla porównania z CHT. [REDACTED].

ZOLB+CHT vs NIV+CHT

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED], a w wariancie bez RSS: [REDACTED] dla porównania z NIV+CHT. [REDACTED].

ZOLB+CHT vs PEM+CHT

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED], a w wariancie bez RSS: [REDACTED] dla porównania z PEM+CHT. [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (rodz. 4.2.3 AE wnioskodawcy) oraz deterministyczną analizę wrażliwości (rodz. 4.2.2. AE wnioskodawcy) dla parametrów, których oszacowania obarczone były niepewnością. Zestawienie parametrów zastosowanych w analizach wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.7 AE wnioskodawcy.

Analiza deterministyczna

ZOLB+CHT vs CHT

W wariancie z RSS największy wpływ na wyniki analizy dla porównania z CHT mają scenariusze zakładające alternatywną parametryzację krzywej OS dla CHT, tj. rozkład gamma oraz przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy. W przypadku scenariusza zakładającego przyjęcie rozkładu gamma dla krzywej OS dla CHT dochodzi do najwyższego wzrostu wartości ICUR, tj. [REDACTED] (wzrost o ok. 68% względem analizy podstawowej). W przypadku przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego dochodzi do zmiany wartości ICUR [REDACTED] (wzrost o ok. 63% względem analizy podstawowej).

W żadnym scenariuszu analizy wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej, [REDACTED].

ZOLB+CHT vs NIV+CHT

W wariancie z RSS największy wpływ na wyniki analizy dla porównania z NIV+CHT mają scenariusze zakładające alternatywną parametryzację krzywej OS dla CHT, tj. rozkład gamma oraz przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy. W przypadku scenariusza zakładającego przyjęcie rozkładu gamma dla krzywej OS dla CHT dochodzi do najwyższego wzrostu wartości ICUR, tj. [REDACTED] (wzrost o ok. 77% względem analizy podstawowej). W przypadku przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego dochodzi do zmiany wartości ICUR [REDACTED] (wzrost o ok. 68% względem analizy podstawowej).

⁶Względem aktualnego progu, tj. 244 821 PLN/QALY w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED], a w wariancie bez RSS: [REDACTED].

⁷ Względem aktualnego progu, tj. 244 821 PLN/QALY w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED], a w wariancie bez RSS: [REDACTED].

⁸ Względem aktualnego progu, tj. 244 821 PLN/QALY w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED], a w wariancie bez RSS: [REDACTED].

W żadnym scenariuszu analizy wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej, [REDACTED].

ZOLB+CHT vs PEM+CHT

W wariancie z RSS największy wpływ na wyniki analizy dla porównania z PEM+CHT mają scenariusze zakładające alternatywną parametryzację krzywej OS dla CHT, tj. rozkład gamma oraz przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy. W przypadku scenariusza zakładającego przyjęcie rozkładu gamma dla krzywej OS dla CHT dochodzi do najwyższego wzrostu wartości ICUR, tj. [REDACTED] (wzrost o ok. 79% względem analizy podstawowej). W przypadku przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego dochodzi do zmiany wartości ICUR [REDACTED] (wzrost o ok. 65% względem analizy podstawowej).

W żadnym scenariuszu analizy wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej, [REDACTED].

Wyniki analiz deterministycznych w wariancie bez RSS przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AE wnioskodawcy.

Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy zostały oszacowane dla obowiązującego progu opłacalności kosztowej, który na dzień złożenia wniosku był aktualny i wynosił 217 671 PLN/QALY.

Przeprowadzona w ramach analizy wrażliwości, analiza probabilistyczna w perspektywie płatnika publicznego dla porównania ZOLB+CHT vs CHT wykazała, że prawdopodobieństwo, iż interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [REDACTED] względem aktualnego progu, tj. 244 821 PLN/QALY: [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Analiza probabilistyczna w perspektywie płatnika publicznego dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT wykazała, że prawdopodobieństwo, iż interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [REDACTED] względem aktualnego progu, tj. 244 821 PLN/QALY [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Analiza probabilistyczna w perspektywie płatnika publicznego dla porównania ZOLB+CHT vs PEM+CHT wykazała, że prawdopodobieństwo, iż interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [REDACTED] względem aktualnego progu, tj. 244 821 PLN/QALY [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Przeprowadzono CUA dla porównania ZOLB+CHT vs CHT, ZOLB+CHT vs NIV oraz ZOLB+CHT vs PEM. Dodatkowo w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił CMA dla porównania ZOLB+CHT vs NIV+CHT oraz ZOLB+CHT vs PEM+CHT, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego, wskazującego na brak IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie skuteczności. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Analiza została oparta o przegląd systematyczny wykonany w ramach AKL. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywotni (15-letni) horyzont czasowy. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|---|
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | W przeprowadzonej CUA przyjęto współczynnik korekcyjny równy 1,2, którego stosowanie nie jest ugruntowane w polskich wytycznych oceny technologii medycznych. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | ? | Zdaniem analityków Agencji, w analizie podstawowej wnioskodawca powinien uwzględnić wartości QALY bez zastosowania współczynnika korekcyjnego. |
| Czy przeprowadzono analizę wrażliwości? | TAK | W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. |

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5. AE wnioskodawcy):

- *Analizę przeprowadzono przy użyciu globalnego modelu Markowa, standardowo stosowanego w ocenie terapii onkologicznych, który został zaadoptowany do polskich warunków. W modelu, na początku każdego cyklu, pacjenci byli przypisywani do jednego z trzech stanów zdrowotnych: przed progresją choroby, po progresji choroby oraz zgonu. Do określenia tych stanów wykorzystano dane z badań klinicznych SPOTLIGHT i GLOW dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla chemioterapii. Aby ekstrapolować dostępne dane z krzywych Kaplana-Meiera na pełny modelowany horyzont czasowy, przeprowadzono parametryzację krzywych. Wybór modeli parametrycznych oparto na analizie założenia proporcjonalności hazardów w czasie, statystycznych miarach dopasowania (AIC, BIC) oraz ocenie wizualnej zgodności z oryginalnymi krzywymi, co pozwoliło na możliwie precyzyjne odwzorowanie przebiegu przeżycia. Taka ekstrapolacja stanowi naturalne ograniczenie analizy, jednak dzięki dokładnej weryfikacji opartej na kryteriach statystycznych, wpływ ewentualnych odchyżeń jest minimalny. Analogicznie, parametryzację zastosowano również dla krzywych dotyczących długości terapii (DoT) dla schematów CHT i ZOLB+CHT, stosując te same kryteria doboru modeli.*
- *Skuteczność dla terapii skojarzonych (ZOLB+CHT, NIV+CHT i PEMB+CHT) określono na podstawie współczynników hazardu (HR) względem CHT, które zostały obliczone w ramach analizy efektywności klinicznej. Przeprowadzona w niej meta-analiza sieciowa (NMA) pozwoliła na porównanie skuteczności rozważanych terapii, ze względu na brak bezpośrednich badań klinicznych typu head-to-head. Dane wykorzystane w NMA pochodziły z badań SPOTLIGHT, GLOW, CheckMate 649 oraz KEYNOTE-859, które zostały powiązane poprzez wspólne ramię z chemioterapią (schematy CAPOX lub FOLFOX). Zastosowanie NMA jest zgodne z wytycznymi HTA jako preferowane podejście w przypadku braku bezpośrednich badań porównujących skuteczność leków.*
- *Choć NMA niesie ze sobą ryzyko heterogeniczności pomiędzy badaniami, która może wprowadzać niejednorodność oszacowań efektów leczenia, zastosowane metody statystyczne minimalizują potencjalne zaburzenia relacji skuteczności pomiędzy terapiami. Z punktu widzenia matematycznego, model NMA optymalizuje dopasowanie wszystkich dostępnych danych, pozwalając na uzyskanie wiarygodnych i stabilnych oszacowań efektów leczenia, pomimo różnic w populacjach i protokołach badawczych. Ponadto, odniesienie wszystkich terapii skojarzonych do krzywych przeżycia bazujących na chemioterapii jako ramieniu wspólnym redukuje wariację szacunków efektów i zapewnia jednolity punkt odniesienia dla porównań. Takie podejście może ograniczać uwzględnienie subtelnych różnic w skuteczności na poszczególnych etapach leczenia, ponieważ wszystkie zmiany efektywności są modelowane względem jednej krzywej referencyjnej dla CHT. Niemniej jednak, z perspektywy całkowitego efektu terapeutycznego (HR dla OS lub PFS), takie podejście pozwala na zachowanie integralności oraz wiarygodną ocenę efektu klinicznego poszczególnych terapii.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

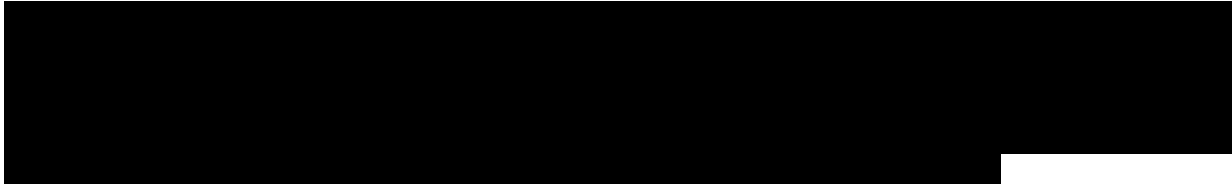
- Wnioskodawca w obliczeniach analizy podstawowej CUA przyjął współczynnik korekcyjny równy 1,2, powołując się na wytyczne NICE. Zalecają one, aby w modelach z długim horyzontem czasowym uwzględniać zmiany jakości życia wynikające z poziomu ciężkości przebiegu choroby. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca podkreśla, iż wytyczne

AOTMiT wskazują, że wartości użyteczności wykorzystywane w analizach kosztów-efektywności powinny być adekwatnie dopasowane do charakterystyki analizowanej populacji oraz specyfiki choroby. Zaleca się uwzględnienie zmienności jakości życia, a w uzasadnionych przypadkach – także potencjalnego deficytu QALY. Jeśli temat analizy to uzasadnia, a model ekonomiczny umożliwia taką funkcjonalność, wartości użyteczności mogą zostać skorygowane o polskie normy populacyjne ze względu na wiek i płeć. W związku z powyższym, zastosowanie podejścia rekomendowanego przez agencję NICE jest zgodne z wytycznymi AOTMiT i uzasadnione w kontekście badanej populacji. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, że zastosowane przez wnioskodawcę w analizie podstawowej współczynniki korekcyjne wartości QALY nie są ugruntowane w polskich wytycznych oceny technologii medycznych.

- W analizie wnioskodawcy wskazano, że wszystkie dostępne pomiary EQ-5D-5L zostały uwzględnione w analizie użyteczności. Wyjaśniono, że wyniki 5L przekształcone na wyniki EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez NICE Decision Support Unit na podstawie zestawu danych EEPRU. Następnie wskazano, że spośród dostępnych w modelu globalnym zestawów wag użyteczności do przeliczenia odpowiedzi EQ-5D-3L na wartości użyteczności wybrano metodologię opisaną w pracy Finch 2022 która łączy technikę złożonej metody wymiany czasu życia (ang. composite time trade-off) oraz eksperymentu wyboru dyskretnego (ang. discrete choice experiment). Jednocześnie podkreślono, że zastosowane w modelu wartości użyteczności oparte są na danych EQ-5D-5L zbieranych podczas badań klinicznych, co jest preferowanym podejściem przez agencje HTA, m.in. brytyjską agencję NICE. (...). Ponadto w analizie wnioskodawcy wskazano, iż dostępne pomiary EQ-5D-5L przekształcono na wyniki EQ-5D-3L, a następnie parametry te skorygowano o normy polskie dla populacji EQ-5D-5L. Powyższe założenia wydają się niespójne w zakresie wykorzystanej wersji EQ-5D. Brak jest też szczegółowego wyjaśnienia w zakresie przyjętego podejścia.
- Wnioskodawca wskazał, iż do przeliczenia odpowiedzi EQ-5D-3L na wartości użyteczności wybrano metodologię opisaną w pracy Finch 2022, która łączy technikę złożonej metody wymiany czasu życia oraz eksperymentu wyboru dyskretnego. To podejście, rekomendowane przez EuroQol Group jako standardowe, uznano za najlepiej dopasowane do populacji polskiej na podstawie porównań dostępnych zestawów wartości użyteczności dla populacji europejskich, biorąc pod uwagę brak dedykowanego polskiego zestawu. Niemniej jednak, wobec istnienia publikacji Golicki 2019, twierdzenie wnioskodawcy, iż brak jest dedykowanego polskiego zestawu wartości użyteczności, należy uznać za niezasadne.
- Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie różnych kosztów składowych chemioterapii w zależności od wariantu z RSS lub bez RSS. Składowe chemioterapii dla wariantu bez RSS zostały określone jako średnie ceny jednostkowe za mg, które zostały wyznaczone w oparciu o Obwieszczenie MZ ważone udziałami opakowań leków w okresie styczeń-grudzień 2024 r. Natomiast w wariancie z RSS koszty oszacowano na podstawie cen z komunikatu DGL w sprawie rozliczenia substancji czynnych w chemioterapii za marzec 2025 r. Podejście wnioskodawcy co do przyjętych różnych kosztów składowych CHT w zależności od wariantu z RSS lub bez RSS jest niezasadne, a dodatkowo prowadzi do nieporównywalności wyników analizy.
- Po wprowadzeniu danych do modelu następuje ich automatyczne przeliczenie, co uniemożliwia przeprowadzenie walidacji powiązań oraz weryfikację poprawności zastosowanych zależności.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, przyjmując w ramach analiz CUA i CMA



Dodatkowo, aby proces obliczeniowy był zgodny z wytycznymi AOTMiT, przy oszacowaniu wartości ICUR nie uwzględniono współczynnika korekcyjnego jakości życia wynikającego z poziomu ciężkości przebiegu chorób. Ponadto, w obliczeniach przyjęto również aktualny próg opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY.

W obliczeniach własnych Agencji, odstąpiono od uwzględnienia najnowszych danych cenowych składowych chemioterapii, ze względu na ich marginalny wpływ na wyniki analiz, tj. poniżej 1%.



Wyniki obliczeń analityków Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Obliczenia własne AOTMiT - analiza kosztów użyteczności (CUA)

| Parametr | Wartość w analizie wnioskodawcy | | | | Wartość w analizie AOTMiT | | | |
|--|---------------------------------|------|---------|---------|---------------------------|------|---------|---------|
| | ZOLB+CHT | CHT | NIV+CHT | PEM+CHT | ZOLB+CHT | CHT | NIV+CHT | PEM+CHT |
| Zestawienie efektów zdrowotnych | | | | | | | | |
| Efekt [QALY] | ■ | 1,38 | 1,78 | 1,81 | ■ | 1,38 | 1,78 | 1,81 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Współczynnik korekcyjny | 1,2 | | | | 1,0 | | | |
| Efekt inkrementalny po uwzględnieniu współczynnika korekcyjnego [QALY] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Zestawienie kosztów | | | | | | | | |
| Z RSS | | | | | | | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ICUR [PLN/QALY] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

CHT – chemioterapia, NIV – niwolumab; PEM – pembrolizumab ZOLB – zolbetuksymab



Wyniki obliczeń analityków Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Obliczenia własne AOTMiT - analiza minimalizacji kosztów (CMA)

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej | | | Wartość w analizie AOTMiT | | |
|---------------------------|--------------------------------|---------|---------|---------------------------|---------|---------|
| | ZOLB+CHT | NIV+CHT | PEM+CHT | ZOLB+CHT | NIV+CHT | PEM+CHT |
| RSS | | | | | | |
| Koszty sumaryczne [PLN] | | 236 551 | 73 231 | | | |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | | | | | |

CHT – chemioterapia, NIV – niwolumab; PD – po progresji choroby (ang. progression disease); PEM – pembrolizumab, PF – przed progresją choroby (ang. progression-free) ZOLB – zolbetuksymab.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej uwzględniające aktualny próg opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY.

⁹ tj. 244 821 PLN/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vyloy (zolbetuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach schematu FOLFOX lub CAPOX w I linii leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJ) wykazującym obecność kładyny 18.2. w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Założono, że wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2026-2027).

Struktura modelu

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Vyloy we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono finansowanie zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią ze środków publicznych dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica między tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z *miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka (GC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) wykazującym obecność kładyny 18.2 (CLDN18.2), zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.*

Populację pacjentów w ramach analizowanego wniosku oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących zapadalności na raka żołądka w ramach kodu ICD-10: C.16. Prognozę zapadalności na horyzont czasowy analizy oparto na średniej z dwóch estymacji przygotowanych z okresów 1999–2022 oraz 2020–2022¹⁰. Następnie, uwzględniając odsetek pacjentów z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz rakiem żołądka w ramach kodu ICD-10: C.16 oszacowano odpowiednio liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów w latach 2026-2027.

Następnie, populację, w której terapia zolbetuksymabem może być zastosowana oszacowano uwzględniając dane epidemiologiczne, tj. odsetek występowania gruczolakoraka wśród GC/GEJC, stadium zaawansowania

¹⁰ w latach 2001–2007 i 2008–2016 liczba nowych zachorowań na raka żołądka pozostawała stabilna, na poziomie ok. 5,5–5,7 tys. rocznie. Spadek rejestrowanej zapadalności w latach 2020–2022 wynikał głównie z wpływu pandemii COVID-19, która ograniczyła dostęp do diagnostyki i opieki zdrowotnej, prowadząc do mniejszej liczby wykrytych przypadków.

nowotworu, liczbę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia, a także brak nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 oraz liczbę pacjentów testowanych na obecność białka błonowego kładyny 18.2 (ekspresja $\geq 75\%$).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

| Lp. | Parametr | Rak żołądka (GC) | | | Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) | | | Źródło |
|-----|---|------------------|------|------|--|------|------|--|
| | | Odsetek | 2026 | 2027 | Odsetek | 2026 | 2027 | |
| A | nowo zdiagnozowani w ramach kodu głównego ICD-10: C.16 - nowotwór złośliwy żołądka* | ■ | ■ | ■ | - | ■ | ■ | Dane KRN za 1999-2022 ekstrapolowane na horyzont czasowy analizy |
| B | nowo zdiagnozowani w ramach ICD-10: C.16 z GC lub GEJC | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | [1], [2], konsensus ekspertów |
| C | z gruczolakorakiem | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | [1], [2], konsultacje eksperckie / konsensus ekspertów |
| D | z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | [1], [2], [3], Konsultacje eksperckie / konsensus ekspertów |
| E | kwalifikujący się do terapii | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | Le DT 2020, Lei 2017, [1], [2], konsultacje eksperckie / konsensus ekspertów |
| F | z HER2-ujemnym nowotworem | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| G | testowani na obecność Kładyny (CLDN) 18.2 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | Badanie SPOTLIGHT, GLOW, konsensus ekspertów |
| H | z wysoką ekspresją CLDN 18.2 ($\geq 75\%$) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| I | w populacji docelowej w 2026 r. | ■ | | | | | | - |
| J | w populacji docelowej w 2027 r. | ■ | | | | | | - |

* według klasyfikacji ICD-10 kod rozpoznania C.16 obejmuje nowotwór złośliwy żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego

[1] AWA Opdivo (OT.4231.68.2022; [2] AWA Opdivo oraz Yervoy (OT.4231.67.2022); [3] AWA Keytruda (OT.4231.7.2022)

Le DT 2020 – doi : [10.1016/j.clcc.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.001) ; Lei 2017 – doi: [10.1186/s12957-017-1132-5](https://doi.org/10.1186/s12957-017-1132-5).

Skróty: GC – rak żołądka; GEJC – rak połączenia żołądkowo-przełykowego; CLDN – białko strukturalne Kładyna;

W ramach analizy testowano również wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia ZOLB wykorzystując skrajne wartości parametrów dotyczących testowania chorych na obecność kładyny (odpowiednio ■ oraz występowania wysokiej ($\geq 75\%$) ekspresji CLDN 18.2 (odpowiednio ■) na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Udziały w rynku

W modelu udziały w rynku przyjęto jako średnia obliczona na podstawie odpowiedzi wskazanych przez ■ ekspertów klinicznych.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 31. Udziały w rynku dla poszczególnych leków na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

| Schemat leczenia | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | |
|-------------------|-----------------------|--------|-----------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| ZOLB + CHT | | | | |

| Schemat leczenia | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | |
|------------------|-----------------------|-----------|-----------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| ZOLB + CAPOX | 0% | 0% | ■ | ■ |
| ZOLB + FOLXOF | 0% | 0% | ■ | ■ |
| suma | 0% | 0% | ■ | ■ |
| NIV + CHT | | | | |
| NIV + CAPOX | ■ | ■ | ■ | ■ |
| NIV + FOLXOF | ■ | ■ | ■ | ■ |
| suma | ■ | ■ | ■ | ■ |
| PEM + CHT | | | | |
| PEM + CAPOX | ■ | ■ | ■ | ■ |
| PEM + FOLFOX* | ■ | ■ | ■ | ■ |
| suma | ■ | ■ | ■ | ■ |
| CHT | | | | |
| CAPOX | ■ | ■ | ■ | ■ |
| FOLFOX | ■ | ■ | ■ | ■ |
| suma | ■ | ■ | ■ | ■ |

* uwaga analityków Agencji: w badaniu klinicznym Keynote-859 w ramach chemioterapii obok schematu CAPOX stosowany był schemat FP (5-fluorouracyl + cisplatylna);

Skróty: ZOLB – zolbetuksymab; NIV – niwolumab, PEM – pembrolizumab; CHT – chemioterapia; CAPOX – chemat chemioterapii opartej na kapecytynie i oksaliplatinie; FOLFOX - schemat chemioterapii opartej na leukoworynie, fluorouracylu i oksaliplatinie

Czas trwania terapii

Na podstawie modelu ekonomicznego oraz mediany czasu trwania leczenia w poszczególnych badaniach RCT z wykorzystaniem rozkładu wykładniczego obliczono średni czas trwania poszczególnych terapii (DoT). Do obliczeń przyjęto maksymalny czas leczenia, zdefiniowany jako najwyższa wartość średniego DoT spośród terapii uwzględnionych w analizowanym schemacie terapeutycznym, tj.:

- miesięcy dla ZOLB + CAPOX;
- miesięcy dla ZOLB + FOLFOX;
- 8,1 miesięcy dla NIV + CAPOX;
- 9,7 miesięcy dla NIV + FOLFOX;
- 9,7 miesięcy dla PEM + CAPOX oraz PEM + FOLFOX;
- miesięcy dla CAPOX;
- miesięcy dla FOLFOX.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.1 AWB Wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszt nabycia substancji czynnych (ZOLB oraz komparatorów);
- koszt kwalifikacji do programu lekowego;
- koszt podania leków;
- koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- koszt leczenia w przypadku wystąpienia progresji;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6 AWB Wnioskodawcy.

W analizie wykorzystano prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) z modelu ekonomicznego do oszacowania kosztów dalszej terapii przeciwnowotworowej po progresji oraz kosztów opieki paliatywnej. Na ich podstawie:

- odsetek pacjentów z progresją w pierwszym roku (prawdopodobieństwo OS – prawdopodobieństwo PFS) posłużył do wyliczenia jednorazowego kosztu leczenia kolejnej linii,
- odsetek pacjentów zmarłych w pierwszym roku ($1 - \text{prawdopodobieństwo OS}$) posłużył do wyliczenia jednorazowego kosztu opieki paliatywnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli 22. AWB Wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (zakres min/max) | II rok (zakres min/max) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | ■ ■■■■ | ■■■■■ |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | ■■■■■ | ■■■■■ |

* w tym ■■■■ pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (GC) oraz ■■■■ chorych z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC);

** w tym ■■■■ pacjentów z GC oraz ■■■■ chorych z GEJC;

^ w tym ■■■■ pacjentów z GC oraz ■■■■ pacjentów z GEJC;

^^ w tym ■■■■ pacjentów z GC oraz ■■■■ pacjentów z GEJC;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Vyloy w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi ■■■■ wydatków płatnika o ok. ■■■■ odpowiednio w I. i II. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 21,6 mln PLN i ok. 36,3 mln PLN odpowiednio w I. roku i II. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN] | | Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN] | |
|------------------------------|-------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 0 | 0 | ■ | ■ |
| Koszty pozostałe* | 81,9 | 82,82 | ■■■■ | ■■■■ |
| Koszty sumaryczne | 81,9 | 82,82 | ■■■■ | ■■■■ |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 18,46 | 30,763 | ■■■■ | ■■■■ |
| Koszty pozostałe* | 85,91 | 89,24 | ■■■■ | ■■■■ |
| Koszty sumaryczne | 104,37 | 120,00 | ■■■■ | ■■■■ |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 18,46 | 30,76 | ■■■■ | ■■■■ |
| Koszty pozostałe* | 3,09 | 5,51 | ■■■■ | ■■■■ |
| Koszty sumaryczne | 21,56 | 36,28 | ■■■■ | ■■■■ |

* obejmują koszty pozostałych leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego; koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty II linii leczenia; koszt opieki paliatywnej;

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił również poniższe warianty:

- minimalny, uwzględniający [] pacjentów leczonych ZOLB + CHT w 1. i 2. roku refundacji;
- maksymalny, uwzględniający [] pacjentów leczonych ZOLB + CHT w 1. i 2. roku analizy.
- uwzględniający alternatywną względną intensywność dawki (RDI) na podstawie badań GLOW i SPOTLIGHT (szczegóły przedstawiono w tabeli 49. AWB Wnioskodawcy);
- uwzględniający brak dzielenia dawek leku pomiędzy pacjentów;
- testujący długość czasu trwania leczenia (DoT) na podstawie mediany DoT (szczegóły przedstawiono w tabeli 21. AWB Wnioskodawcy);
- uwzględniający alternatywny koszt monitorowania poza programem lekowym;
- minimalny udział ZOLB w rynku, tj. [] odpowiednio w 1. oraz 2. roku refundacji;
- maksymalny udział ZOLB w rynku, tj. [] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

W ramach odpowiedzi na pismo DRe.423.1.5.2025.9.KO ws niespełnienia wymagań minimalnych, przedstawiono również dwa dodatkowe warianty analizy wrażliwości uwzględniające:

- minimalny udział immunoterapii w scenariuszu nowym, tj. [] w 1. i 2. roku refundacji;
- maksymalny udział immunoterapii w scenariuszu nowym, tj. [] w 1. i 2. roku refundacji.

W przypadku przyjęcia scenariusza minimalnego, wprowadzenie produktu leczniczego Vyloy do refundacji spowoduje [] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o [] w I. i II. roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

W przypadku przyjęcia scenariusza maksymalnego, wprowadzenie produktu leczniczego Vyloy do refundacji wiązać się będzie ze [] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o [] w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Z perspektywy NFZ największy wpływ na [] wydatków płatnika w I roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS ma wariant uwzględniający [], generując odpowiednio [] wydatków inkrementalnych [] oraz [] względem analizy podstawowej.

Z kolei, największy wpływ na [] wydatków płatnika ma wariant uwzględniający [], generując [] względem analizy podstawowej w wariantcie z RSS oraz spadek o [] bez RSS, odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 7.2.2. AWB Wnioskodawcy oraz w załączniku nr 6 do odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | <p>Założenia dot. liczebności populacji polskiej oparto głównie o wyniki badania ankietowego wnioskodawcy przeprowadzonego wśród [] ekspertów klinicznych.</p> <p>Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowych oszacowań wielkości populacji docelowej z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych.</p> <p>Warto wskazać, iż ankietowana przez Agencję dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, że ok. 274 pacjentów kwalifikować się będzie do leczenia wnioskowaną technologią w przypadku objęcia ją refundacją; natomiast dr. n. med. Wiesław Bal (WB) wskazał liczbę ok. 1000-1200 pacjentów.</p> <p>Wskazana przez ekspertów liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia zolbetuksymabem jest [] przyjętego przez Wnioskodawcę. Istniejące [] wpływają na niepewność co do prognozowanej przez wnioskodawcę liczebności populacji.</p> |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | <p>Uwzględnione ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach CHT były aktualne na dzień złożenia wniosku i zgodne z Komunikatem DGL z dnia 23.05.2025 r. dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do marca 2025 r.</p> <p>W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji uwzględnili cenę [] (rozdz.6.3.2).</p> |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? | <p>Założenia dot. zmian w rynku oparto o wyniki badania ankietowego wnioskodawcy oraz konsensus ekspertów.</p> <p>Brak jest alternatywnych źródeł, które potwierdziłyby poprawność przyjętych założeń.</p> |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK/? | <p>Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi. Przy czym nie uwzględnia wszystkich opcji chemioterapii możliwych do zastosowania w analizowanej populacji. W przesłanej opinii, dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, że oprócz wybranego przez wnioskodawcę schematu CAPOX oraz NIV + CAPOX (jedynie w podgrupie pacjentów z PD-L1 \geq 5%), stosowanymi technologiami opcjonalnymi są również: schemat FLOT (5-fluorouracyl, okaliplatyna, docetaksel, leukoweryna) (20%) oraz LF6.BSC (folinian wapnia w skojarzeniu z 5-FU) (20%).</p> <p>Eksperti nie wskazują natomiast schematu FOLFOX, stosowanego samodzielnie, jak i w skojarzeniu z NIV jako opcji leczenia GC/GEJC we wnioskowanym wskazaniu, oraz nie wskazują PEM jako technologii aktualnie stosowanej w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Dr. n. med. Wiesław Bal wskazał, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Vyloy, odsetek pacjentów stosujących chemioterapię ulegnie zmniejszeniu, co jest [] z założeniami wnioskodawcy. Podobne oszacowania przedstawia dr. n. med. Emilia Filipczyk Cisarż, która wskazuje, że w przypadku refundacji ZOLB, udziały odbierane będą od schematów LF6.BSC oraz FLOT.</p> |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ? | ? | Produkt leczniczy Vyloy nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | - |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegóły w rozdz. 6.2.2 |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6. BIA wnioskodawcy):

- W analizie wykorzystano zatem dane, których użycie wiąże się z najmniejszym błędem oszacowań. Oparcie oszacowań na wskazaniach polskich ekspertów było konieczne, aby precyzyjnie oszacować wielkość grupy leczonej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego, szczególnie w kontekście przewidywanego odsetka pacjentów, u których test na obecność CLDN 18.2 byłby wykonywany oraz udziałów w rynku poszczególnych terapii. Odwoływanie się do opinii ekspertów jest uzasadnioną metodą pozyskiwania danych w przypadku braku twardych danych empirycznych i może stanowić istotne źródło informacji wspierające założenia analizy.
- Należy jednak podkreślić, że rzeczywisty udział produktu leczniczego Vyloy w analizowanej populacji po uzyskaniu refundacji jest trudny do jednoznacznego oszacowania.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca, opierając się na opinii ankietowanych przez siebie ekspertów wskazał, że niezależnie od zastosowanej opcji terapeutycznej (ZOLB, NIVO, PEMB) schemat FOLFOX byłby wybierany u około [redacted] pacjentów, a schemat CAPOX u [redacted]. W przypadku samej chemioterapii (bez immunoterapii ani terapii celowanej) proporcje te wynosiły odpowiednio [redacted] dla FOLFOX i [redacted] dla CAPOX. Należy jednak podkreślić, że ankietowani przez Agencję eksperci nie wskazali na stosowanie schematu FOLFOX we wnioskowanym wskazaniu, co wskazuje na niepewność przyjętych założeń dotyczących chemioterapeutyków stosowanych w ramieniu samej chemioterapii.
 - W analizie podstawowej zastosowano konserwatywne założenie dotyczące czasu trwania leczenia (DoT), polegające na przyjęciu maksymalnego czasu leczenia spośród składników poszczególnych schematów terapeutycznych. Choć podejście to zmniejsza ryzyko niedoszacowania kosztów w analizie wpływu na budżet, stanowi ono jednocześnie element niepewności. W praktyce klinicznej rzeczywisty czas leczenia może być inny niż założony przez wnioskodawcę, co może skutkować niższymi/wyższymi kosztami niż przedstawione w analizie.
- W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wariant uwzględniający medianę czasu leczenia dla poszczególnych substancji czynnych zgodnie z badaniami RCT (GLOW, SPOTLIGHT, CheckMATE-649 oraz KEYNOTE-859).

- Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie różnych kosztów składowych chemioterapii zależności od wariantu z RSS lub bez RSS. Składowe chemioterapii dla wariantu bez RSS zostały określone jako średnie ceny jednostkowe za mg, które zostały wyznaczone w oparciu o Obwieszczenie MZ ważne udziałami opakowań leków w okresie styczeń-grudzień 2024 r. Natomiast w wariacie z RSS koszty oszacowano na podstawie cen z komunikatu DGL w sprawie rozliczenia substancji czynnych w chemioterapii za marzec 2025 r. Podejście wnioskodawcy co do przyjętych różnych kosztów składowych CHT w zależności od wariantu z RSS lub bez RSS jest niezasadne, a dodatkowo prowadzi do nieporównywalności wyników analizy.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na [REDACTED] przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnione ceny oraz założenia opisano w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA.

Uwzględnienie [REDACTED] skutkuje [REDACTED] kosztów inkrementalnych [REDACTED] vs. analiza podstawowa w wariacie z uwzględnieniem RSS w I. i II. roku analizy oraz [REDACTED] vs. analiza podstawowa w wariacie z RSS w przypadku uwzględnienia [REDACTED]

Koszty inkrementalne wyliczone w ramach obliczeń własnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35 Obliczenia własne AOTMiT z uwzględnieniem [REDACTED] – koszty inkrementalne.

| Wariant | z RSS | | | |
|---------------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | Koszty w mln [PLN] | % zmiana | Koszty w mln [PLN] | % zmiana |
| | I rok | | II rok | |
| Analiza podstawowa wnioskodawcy | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obliczenia własne – [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obliczenia własne – [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Skróty: NIV – niwolumab; PEM – pembrolizumab; CHT – chemioterapia

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Opinie eksperckie

W przesłanej opinii dr Wiesław Bal zawarł uwagi do treści zaakceptowanego przez MZ programu lekowego. Z kolei dr Emilia Filipczyk-Cisarż nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Uwagi eksperta – dr Wiesława Bala, do zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

| Część programu | Uwagi |
|---|---|
| Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie | Nie |
| Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia | <i>Zapis: Wcześniejsze stosowanie immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie jest nieco nieprecyzyjny. Powszechnie przyjmuje się za immunoterapię stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych więc teoretycznie zastosowanie zolbetuximabu po nivo/ipi/pembro zastosowanych np. w adjuwancie byłoby możliwe (aktualnie nie ma takiego leczenia).</i> |
| Określenie czasu leczenia pacjenta w programie | Nie |
| Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie | Nie |
| Dawkowanie leków w programie | Nie |
| Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie: | Nie |

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia - <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja - <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> i <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.11.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „vyloy” oraz „zolbetuximab”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje w tym 1 pozytywna, 1 pozytywną warunkowo oraz 1 negatywną oraz rekomendację G-BA 2025 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku.

W rekomendacjach pozytywnych HAS 2025 a także pozytywnej warunkowo CDA 2025 wskazano, że stosowanie zolbetuksymabu związane jest z wydłużeniem przeżycia całkowitego, a także z wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym obecność klaudyny 18.2.

Dodatkowo Kanadyjska Agencja CDA podkreśla, że nie ma klinicznego uzasadnienia dla wysokich kosztów terapii i warunkiem pozytywnej decyzji o refundacji jest obniżenie kosztu stosowania leku Vyloy do poziomu nieprzekraczającego kosztu stosowania NIWO + CHT czy PEM + CHT. Z kolei francuska Agencja HAS dodaje, że stosowanie zolbetuksymabu nie ma wpływu na poprawę jakości życia pacjentów w omawianym wskazaniu.

W negatywnej rekomendacji brytyjskiej (NICE 2025) zwrócono uwagę na fakt, iż zolbetuksymab + CHT może być mniej skuteczny niż NIWO+CHT czy PEM + CHT w populacji pacjentów kwalifikujących się do ww. leczenia. Ponadto wskazano, że pomimo ciężkiego przebiegu choroby koszty związane z zastosowaniem ZOL + CHT w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przekraczają założony przez NICE próg wydatków z NHS.

Nie odnaleziono holenderskiej rekomendacji refundacyjnej niemniej zgodnie z informacją od wnioskodawcy lek *Vyloy (zolbetuksymab) we wnioskowanym wskazaniu był oceniany w ramach dodatkowego mechanizmu finansowania tzw. „śluzy”, jednak z powodu krótszego czasu leczenia niż początkowo szacowano, nie spełnił kryteriów i nie znalazł się na ogłoszonej liście leków obejmującej pierwsze półrocze 2025 r.*

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37 Rekomendacje refundacyjne dla Vyloy (zolbetuksymab)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja |
|------------------------------|---|---|
| NICE 2025 Wielka Brytania | Produkt leczniczy Vyloy, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny, jest wskazany do leczenia w pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego | <p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że pacjenci stosujący zolbetuksymab (ZOL) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) wykazują dłuższy czas do pogorszenia się choroby, a także dłuższy czas przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z CHT.</p> <p>Brak jest bezpośredniego porównania skuteczności stosowania ZOL w skojarzeniu z CHT z niwolumabem (NIWO) w skojarzeniu z CHT ani z pembrolizumabem (PEMB) w skojarzeniu z CHT.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego są niepewne, ale sugerują, że ZOL może być mniej skuteczny niż NIWO czy PEM u osób kwalifikujących się do ww. terapii.</p> <p>NICE zaznacza, że nawet biorąc pod uwagę ciężki przebieg choroby oraz wpływ ZOL na wydłużenie życia pacjentów, oszacowania w wariantcie najbardziej prawdopodobnym</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja |
|--------------------|------------------------------------|---|
| | wykazującym obecność kładyny 18.2. | <p>wskazują, że koszt stosowania ZOL +CHT w porównaniu z samą CHT przekracza akceptowalny próg wydatków z NHS.</p> <p>Pomimo iż oszacowania wskazują, że ZOL w skojarzeniu z CHT jest tańszy niż zastosowanie NIWO + CHT czy PEM + CHT, istnieje ryzyko, że ZOL może być mniej skuteczny u pacjentów, u których istnieje możliwość zastosowania NIWO lub PEM i z tego powodu wydano negatywną rekomendację.</p> |
| CDA 2025 Kanada | | <p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>Kanadyjska agencja lekowa CDA zaleca stosowanie zolbetuksymabu (ZOL) pod warunkiem, iż lek ten jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią z pochodnymi fluoromirymidyny i platyny pod opieką lekarza posiadającego wiedzę i doświadczenie w leczeniu pacjentów z rakiem żołądka i połączenia przetykowo-żołądkowego, a także pod warunkiem, że koszt terapii lekiem Vyloy w skojarzeniu z CHT zostanie obniżony do poziomu nie przekraczającego kosztu stosowania NIWO + CHT i PEM + CHT. Warunkiem jest również możliwość wykonywania testów w kierunku statusu CLDN 18.2.</p> <p>Kanadyjska Agencja zwraca uwagę na fakt, że wyniki dwóch badań klinicznych wskazują, iż zastosowania ZOL +CHT związane jest z wydłużeniem przeżycia pacjentów, a także z wydłużeniem czasu do progresji choroby we wnioskowanej populacji pacjentów. Powyższe stanowi zaspokojenie potrzeb pacjentów w tym zakresie.</p> <p>Ponadto zwrócono uwagę na fakt, iż wyniki analizy klinicznej nie są wystarczające, aby uzasadnić wysoki koszt leczenia lekiem Vyloy + CHT. Agencja szacuje, że przy uwzględnieniu publicznie dostępnej ceny leku, wprowadzenie leku Vyloy do refundacji będzie związane ze wzrostem kosztów płatnika o ok. 6,7 mln \$ w ciągu 3 lat (uwzględniono również ceny testów CLDN18.2).</p> <p>W rekomendacji wskazano, że chociaż testy IHC pod kątem CLDN18.2 nie są obecnie rutynowo stosowane w diagnostyce pacjentów, jak również nie są finansowane ze środków publicznych, ich wdrożenie nie będzie miało istotnego wpływu na system opieki zdrowotnej, gdyż są szeroko dostępne w całym kraju.</p> |
| AWMSG 2025 (Walia) | | <p>Brak rekomendacji</p> <p>Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE [TA1046].</p> |
| HAS 2025 Francja | | <p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Rekomendacja ze stycznia 2025 roku dotyczy prezentacji 100 mg leku Vyloy. Rekomendacja z czerwca 2025 roku dotyczy prezentacji 300 mg leku Vyloy.</p> <p>Pozytywna opinia została podyktowana zaawansowaniem omawianej choroby oraz jej rozpowszechnieniem. Dodatkowo objęcie refundacją leku Vyloy jest częściowo odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną z uwagi na fakt, iż zastosowanie leku Vyloy związane jest poprawą w zakresie przeżycia całkowitego, jak również w zakresie przeżycia wolnego od progresji, natomiast bez wpływu na poprawę jakości życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. HAS wskazuje jednak, że wprowadzenie do refundacji leku Vyloy prawdopodobnie nie będzie miało większego wpływu na zdrowie publiczne.</p> |
| G-BA 2025 Niemcy | | <p>Wykazana dodatkowa korzyść kliniczna</p> <p>Komitet G-BA w dniu 17 kwietnia 2025 r. podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), dodając substancję zolbetuksymab do załącznika XII. Decyzję argumentowano faktem występowania niewielkiej dodatkowej korzyści wynikającej z zastosowania zolbetuksymabu.</p> <p>Ocena G-BA stanowi podstawę do dalszych negocjacji cenowych, które ostatecznie określą warunki refundacji.</p> |

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CDA – The Canadian Dam Association, CHT – chemioterapia, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – fr. Haute Autorité de Santé, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, NIWO – niwolumab, PEM – pembrolizumab, ZOL – zolbetuksymab

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|---|---|------------------------------|
| Austria | Tak | Tak | Refundacja zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku. | Poziom refundacji 100%. | ■ |
| Belgia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Bułgaria | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Chorwacja | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Cypr | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Czechy* | Tak | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Dania* | Tak | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Estonia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Finlandia* | Tak | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Francja* | Tak | Tak | Refundacja zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku. | 100%, refundacja w ramach programu wczesnego dostępu. | ■ |
| Grecja | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Hiszpania | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Holandia | Tak | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Irlandia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Islandia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Liechtenstein | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Litwa | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Luksemburg* | Tak | Tak | Refundacja zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. | 100% | ■ |
| Łotwa | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Malta | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Niemcy | Tak | Tak | Refundacja zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku. | 100% | ■ |
| Norwegia* | Tak | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Portugalia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Rumunia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Słowacja | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Słowenia | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Szwajcaria | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Szwecja | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Węgry | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |
| Włochy | Nie | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | ■ |

*gwiazdką oznaczono kraje, w których produkt leczniczy Vyloy jest dostępny w obrocie i/lub refundowany jedynie w dawce 100 mg.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Vyloy 100 mg we fiołce jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Luksemburgu, Francji oraz Niemczech, natomiast fiołka zawierająca 300 mg w 2 krajach, tj. w Austrii oraz Niemczech. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% we wszystkich krajach.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

| | |
|------------------------------|--|
| Analiza kliniczna | Vyloy (zolbetuksymab) w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego. Analiza kliniczna. Kraków, 2025. |
| Analiza ekonomiczna | Vyloy (zolbetuksymab) w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2025. |
| Analiza problemu decyzyjnego | Vyloy (zolbetuksymab) w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025. |
| Analiza wpływu na budżet | Vyloy (zolbetuksymab) w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2025. |
| Uzupełnienie do raportu HTA | Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Vyloy (zolbetuksymab) w ramach programu lekowego B. 58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C-15-C16) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie DRe.423.5.2025.9.KO. Kraków, 2025. |

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|----------------|--|
| Klempner 2023 | Klempner, S. J., Lee, K. W., Shitara, K., Metges, J. P., Lonardi, S., Ilson, D. H., Fazio, N., Kim, T. Y., Bai, L. Y., Moran, D., Yang, J., Arozullah, A., Park, J. W., Raizer, J. J., Bang, Y. J. and Shah, M. A. ILUSTRO: Phase II Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2023. 29(19)(3882-3891 |
| Shimozaki 2024 | Shimozaki K, A. Ooki, Y. Yamahata, T. Aoyama, K. Yoshino, M. Tamba, S. Udagawa, S. Fukuoka, H. Osumi, T. Wakatsuki, E. Shinozaki, M. Ogura, K. Chin, K. Yamaguchi. Managing zolbetuximab-induced nausea and vomiting: a proposal for a pragmatic approach in clinical practice. <i>ESMO Gastrointestinal Oncology</i> , Volume 7, 2025, https://doi.org/10.1016/j.esmog.2024.100128 . |
| Yakuwa 2025 | Yakuwa, E., Shoji, Y., Oizumi, T., Kobayashi, Y., Motoishi, T., Katagiri, T. and Suzuki, S. Safety and Feasibility of Outpatient Zolbetuximab Administration in Community Cancer Care: A Mixed-methods Analysis. <i>In Vivo</i> . 2025. 39(2)(951-960. https://dx.doi.org/10.21873/invivo.13900 . |
| Liu 2022 | Liu S, Wong HY, Xie L, Kim Y, Shu D, Zheng B, Liu N, Xing C, Chen X, Dong Q. Comparative efficacy and tolerability of targeted and immunotherapy combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer: a Bayesian network meta-analysis. <i>Sci Rep</i> . 2022 Dec 20;12(1):22024. doi: 10.1038/s41598-022-24426-9. |
| Liang 2023 | Liang Z, Liu L, Li W, Lai H, Li L, Wu J, Zhang H, Fang C. Efficacy and safety of zolbetuximab for first-line treatment of advanced Claudin 18. 2-positive gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Front Oncol</i> . 2023 Oct 9;13:1258347. doi: 10.3389/fonc.2023.1258347. |
| De Moraes 2024 | de Moraes FCA, Pasqualotto E, Chavez MP, Ferreira ROM, De Castria TB, Burbano RMR. Efficacy and safety of Zolbetuximab plus chemotherapy for advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>BMC Cancer</i> . 2024 Feb 21;24(1):240. doi: 10.1186/s12885-024-11980- |
| Zhang 2024 | Zhang Z, Xie T, Wang Y, Shen L, Zhang X, Peng Z. Immune checkpoint inhibitors or anti-claudin 18.2 antibodies? A network meta-analysis for the optimized first-line therapy of HER2-negative gastric cancer. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2024 Feb 14;16:17588359241231253. doi: 10.1177/17588359241231253. Erratum in: <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2024 Mar 10;16:17588359241240519. doi: 10.1177/17588359241240519. |
| EMA 2024 | Assessment report Vyloy International non-proprietary name: zolbetuximab. Procedure No. EMEA/H/C/005868/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyloy-epar-public-assessment-report_en.pdf |
| | |
| | |
| | |
| Janjigian 2021 | Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M i wsp. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. |
| Taberero 2021 | Taberero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS i wsp. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. <i>Future Oncol</i> . 2021 Aug;17(22):2847-2855. doi: 10.2217/fo-2021-0176. Epub 2021 May 12. Erratum in: <i>Future Oncol</i> . 2023 Jun;19(17):1229. doi: 10.2217/fo-2021-0176c1 |

- Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F i wsp. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024 Dec;25(12):e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
- Shitara 2023
- Shitara, K., Ajani, J. A., Moehler, M., Garrido, M i wsp. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature.* 2022. 603(7903):942-948.
- Shitara 2022
- Moehler M, Xiao H, Blum SI, Elimova E i wsp. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol.* 2023 Dec 10;41(35):5388-5399. doi: 10.1200/JCO.23.00170.
- Moehler 2023
- Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L i wsp. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jun 10;42(17):2012-2020. doi: 10.1200/JCO.23.01601.
- Janjigian 2024
- Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D i wsp. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 May 20;401(10389):1655-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7. Epub 2023 Apr 15. Erratum in: *Lancet.* 2023 Jul 22;402(10398):290. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01481-2. Erratum in: *Lancet.* 2024 Jan 6;403(10421):30. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02762-9.
- Shitara 2023
- Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D i wsp. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023 Aug;29(8):2133-2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.
- Shah 2023
- Lordick F, Van Cutsem E, Shitara K, Xu RH, Ajani JA, Shah MA i wsp. Health-related quality of life in patients with CLDN18.2-positive, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the SPOTLIGHT and GLOW clinical trials. *ESMO Open.* 2024 Aug; 9(8): 103663. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103663.
- Lordick 2024
- Shitara K, Shah MA, Lordick F, et al. Zolbetuximab in gastric or gastroesophageal junction adeno-carcinoma. *N Engl J Med* 2024; 391:1159-61. DOI: 10.1056/NEJMc2409512.
- Shitara 2024
- de Moraes FCA, Pasqualotto E, Chavez MP, Ferreira ROM, De Castria TB, Burbano RMR. Efficacy and safety of Zolbetuximab plus chemotherapy for advanced CLDN18.2-positive gastric or gastro-oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer.* 2024 Feb 21;24(1):240. doi: 10.1186/s12885-024-11980-w.
- De Moraes 2024
- Liang Z, Liu L, Li W, Lai H, Li L, Wu J, Zhang H, Fang C. Efficacy and safety of zolbetuximab for first-line treatment of advanced Claudin 18. 2-positive gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol.* 2023 Oct 9;13:1258347. doi: 10.3389/fonc.2023.1258347.
- Liang 2023
- Liu S, Wong HY, Xie L, Kim Y, Shu D, Zheng B, Liu N, Xing C, Chen X, Dong Q. Comparative efficacy and tolerability of targeted and immunotherapy combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 20;12(1):22024. doi: 10.1038/s41598-022-24426-9.
- Liu 2022
- Zhang Z, Xie T, Wang Y, Shen L, Zhang X, Peng Z. Immune checkpoint inhibitors or anti-claudin 18.2 antibodies? A network meta-analysis for the optimized first-line therapy of HER2-negative gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2024 Feb 14;16:17588359241231253. doi: 10.1177/17588359241231253. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol.* 2024 Mar 10;16:17588359241240519. doi: 10.1177/17588359241240519.
- Zhang 2024
- Yamamoto K, Owaki Y, Nakayama I, Sakamoto N, Ishizaka M, Kadota T, Okemoto D, Matsubara Y, Miyashita Y, Kobayashi A, Okazaki U, Seguchi K, Hosokai T, Ogura T, Mishima S, Kotani D, Kawazoe A, Hashimoto T, Kuboki Y, Bando H, Kojima T, Yoshino T, Kuwata T, Ishii G, Yano T, Shitara K. Characterization of early-onset gastritis during zolbetuximab-containing chemotherapy in CLDN18.2-positive gastric cancer. *ESMO Open.* 2025 Sep 30;10(10):105805. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105805. PMID: 41033281; PMCID: PMC12514510.
- Yamamoto 2025
- Narita Y, Mizuno T, Suda T, Kurono J, Ishizuka Y, Iida Y, Kondo A, Shimomura K, Yamada C, Hotta E, Kuraishi K, Tozaki K, Kobara M, Takahata C, Muro K. Practical Management of Zolbetuximab Administration: The Project VYLOY Initiative. *Cancers (Basel).* 2025 Jun 15;17(12):1996. doi: 10.3390/cancers17121996. PMID: 40563646; PMCID: PMC12190778.
- Narita 2025
- Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F i wsp. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024 Dec;25(12):e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
- Rha 2024

Shimozaki 2025 Shimozaki K., A. Ooki, Y. Yamahata, T. Aoyama, K. Yoshino, M. Tamba, S. Udagawa, S. Fukuoka, H. Osumi, T. Wakatsuki, E. Shinozaki, M. Ogura, K. Chin, K. Yamaguchi. Managing zolbetuximab-induced nausea and vomiting: a proposal for a pragmatic approach in clinical practice. *ESMO Gastrointestinal Oncology*, Volume 7, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.esmog.2024.100128>.

Yakuwa 2025 Yakuwa, E., Shoji, Y., Oizumi, T., Kobayashi, Y., Motoishi, T., Katagiri, T. and Suzuki, S. Safety and Feasibility of Outpatient Zolbetuximab Administration in Community Cancer Care: A Mixed-methods Analysis. *In Vivo*. 2025. 39(2):951-960. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.13900>.

Golicki 2019 Golicki, D., Jakubczyk, M., Graczyk, K., & Niewada, M. (2019). Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *PharmacoEconomics*, 37(9), 1165–1176. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00811-7>

Finch 2022 Finch AP, Meregaglia M, Ciani O, et al. An EQ-5D-5L value set for Italy using videoconferencing interviews and feasibility of a new mode of administration. *Soc Sci Med*. 2022 Jan;292:114519. doi:10.1016/j.socscimed.2021.114519

Shiroiwa 2011 Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised TOGA trial. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1273-1278. doi:10.1038/bjc.2011.390

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PGBRŻ 2022 PTChP-TChP 2022: Richter P, Polish consensus on gastric cancer diagnosis and treatment – update 2022. *J Oncol* 2022; 72: 334–341, https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/article/download/92362/69206

NCCN 3.2025 GC NCCN 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer; version 4.2025 – August 22, 2025; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

NCCN 4.2025 GEJC NCCN 4.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2025 — August 22, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

NCCN 3.2025 GEJC NCCN 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3.2025 — April 22, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

ESMO 2025 Obermannová RL, Leong T. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO Open* 10(2):104134

DGHO 2024 GC DGHO-OeGHO-SSH-SGMO 2024: Lordick F, Germany Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), Austrian Society of Hematology and Oncology (OeGHO), Swiss Society of Hematology (SSH), Swiss Society of Medical Oncology (SGMO); in collaboration with the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) of the German Cancer Society. German, Austrian, and Swiss guidelines for systemic treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2024 Jan;27(1):6-18, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10761449/>

DGHO 2024 GEJC Lorenzen S, Ösophaguskarzinom (pol. rak przełyku), Wrzesień 2024, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>

NICE 2025 NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1046> (data dostępu: 10.12.2025)

CDA 2025 CDA-AMC 2025; Vyloy: <https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab>; (data dostępu 10.12.2025 r.)

HAS 2025 HAS 2025, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3594155/fr/vyloy-zolbetuximab-adenocarcinome-gastrique-et-de-la-jonction-oesogastrique (data dostępu 10.12.2025).

G-BA 2025 G-BA, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1145/?from-error-page#beschluesse> (data dostępu 10.12.2025 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Vyloy Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyloy https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyloy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 10.12.2025)